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

CRISTIANE VON WERNE BAES

**A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA
e da Função dos Receptores Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR)**

Ribeirão Preto
2016

CRISTIANE VON WERNE BAES

**A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA
e da Função dos Receptores Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR)**

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

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Mário Francisco P. 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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Baes, Cristiane von Werne

A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR)/ Cristiane von Werne Baes; orientador: Mario Francisco Juruena- Ribeirão Preto, 2016.
278 p.

Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Saúde Mental.

1. Depressão; 1. Estresse Precoce; 3. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; 4. Receptores Glicocorticóides; 5. Receptores Mineralocorticóides.

Nome: Cristiane von Werne Baes

Título: A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR).

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

Área de concentração: Saúde Mental

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena   Instituição: FMRP – Universidade de São Paulo

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais e minhas irmãs, que sempre
estiveram ao meu lado, me incentivaram e me deram asas para voar e chegar até aqui. Ao
meu grande companheiro Julio que aceitou voar junto comigo
nesta nossa nova jornada...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Paulo e Noeli, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem em todas as minhas escolhas, por lutarem por mim e por sempre estarem ao meu lado.

Às minhas irmãs, Tatiane e Paola, por sempre estarem ao meu lado e simplesmente por vocês existirem! Sou um avião sem asas sem vocês, vocês me completam!

Agradeço imensamente ao professor Dr. Mario Francisco Juruena pelos inestimáveis conhecimentos transmitidos não só científicos. Agradeço pela sua amizade, pelo seu acolhimento nos momentos de angústia, pelo apoio e incentivo profissional e pelo apoio que a sua família sempre me deu. Mas, acima de tudo por sempre ter acreditado em mim e por ter me ajudado a alcançar mais esta conquista.

Ao meu amado e querido companheiro Júlio Vinha, pelo seu amor, pelo seu carinho, pelo seu exemplo de tolerância e continência! Obrigada por estar ao meu lado sempre, principalmente agora nessa reta final com a sua imensa paciência que em muitas horas me deu força. Simplesmente obrigada por existir e por permitir que eu entrasse na sua vida. Te amo amor!!!

À minha família ribeirão-pretana, Paulo, Maria e Gisele Vinha, que me acolheram e aceitaram com muito carinho. Obrigada pelo amor de vocês, pelo exemplo que vocês me dão a cada dia de carinho e paciência, pelos ótimos almoços de domingo, pelas ótimas conversas e acima de tudo por me darem o meu querido Júlio.

As minhas mais que colegas, minhas eternas amigas e irmãs, que eu sei que sempre poderia contar Camila Martins Monteverde e Sandra Tofoli. Não tenho palavras para dizer o quanto admiro vocês como ótimas profissionais que são e como exemplo de pessoas humanas e carinhosas.

Aos meus mais que colegas de jornada, meus grandes amigos: Itiana Menezes, Brisa Macedo, Nyanne Bosaipo e Vinícius Borges, pela amizade, pelo apoio, pelas ótimas conversas e pelas boas risadas e parcerias que vocês me proporcionam, sem contar é claro pela imensa troca de sabedoria e conhecimento que vocês me proporcionam. Em especial a minhas mais novas amigas e companheiras Iti e Brisa pelo apoio nesta reta final e pela ajuda!

As minhas eternas amigas Mariana Tursi-Braga e Clara Carr que trilharam parte desta jornada junto comigo e que mesmo longe sempre estiveram presente.

Ao Marco Pichitelli e Maira Ricci pela ajuda nas coletas, mas acima de tudo pela parceira e pela amizade de vocês!

À Prof. Dra. Margaret de Castro por viabilizar a parte das análises endócrinas da nossa pesquisa, mas sobre tudo por sempre se disponibilizar a compartilhar o seu enorme conhecimento conosco.

Agradeço também ao Prof. Dr. Ayrton Custódio Moreira e a Dra. Paula Condê Lamparelli Elias, por estarem sempre dispostos a ajudar e transmitir os seus conhecimentos.

Aos técnicos do laboratório de Endocrinologia, Lucimara Bueno, Helen de Oliveira, Maria Fernanda Brondi e José Roberto da Silva que me acudiram sempre que necessário, por me auxiliarem com suas inúmeras dicas e ensinamentos que me passaram durante as minhas visitas quase que diárias ao laboratório. Sem a colaboração e a ajuda de vocês minha tese não teria sido possível.

Agradeço ao Prof. Dr. Geraldo Cássio dos Reis pelos seus ensinamentos estatísticos e pela sua disponibilidade em sempre tirar qualquer dúvidas.

Aos pacientes e voluntários deste estudo por consentirem em participar, depositando esperança e confiança de que os resultados aqui apresentados possam auxiliar na compreensão e no tratamento de seus quadros clínicos.

RESUMO

Baes, CVW. A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR). Tese (Doutorado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2016. 278 p.

Introdução: Crescentes evidências indicam que o abandono e o abuso infantis são fatores de risco para transtornos psiquiátricos. Estudos realizados tanto em animais como em humanos sugerem que o estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do eixo HPA em responder ao estresse na vida adulta e que esse mecanismo pode levar a uma maior suscetibilidade à depressão. Esta desregulação do eixo HPA parece estar relacionada às mudanças na capacidade dos glicocorticóides circulantes em exercer seu *feedback* negativo na secreção dos hormônios do eixo HPA por meio da ligação aos receptores de mineralocorticóides (MR) e glicocorticóides (GR) nos tecidos do eixo HPA.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta do eixo HPA frente aos agonistas e antagonistas dos GR e MR em pacientes depressivos com e sem estresse precoce (EP) e controles. **Metodologia:** Selecionamos uma amostra total de 75 sujeitos composta por um grupo de pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual ($n=47$) e um grupo de controles saudáveis ($n=28$). Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o estresse precoce: um grupo de pacientes depressivos com EP ($n=33$) e um grupo de pacientes depressivos sem estresse precoce ($n=14$). Os pacientes foram avaliados por meio da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus), para a confirmação do diagnóstico. Para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos foi aplicada a Escala de Depressão GRID de Hamilton (GRID-HAM-D₂₁), sendo incluídos apenas pacientes com HAM-D₂₁ ≥ 16 . Para a avaliação do estresse precoce foi aplicado o Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ). Utilizamos também a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), a Escala de Desesperança de Beck (BHS), a Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI), a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) e o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), para a avaliação dos sintomas psiquiátricos. A avaliação endócrina foi controlada por placebo, cego por parte dos controles e pacientes, não randomizada, onde os efeitos da fludrocortisona (0.5 mg), da prednisolona (5 mg), da dexametasona (0.5 mg) e da espironolactona (400mg) foram avaliados através do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) plasmático, do cortisol plasmático e salivar, da prolactina plasmática e do sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) plasmático. A secreção de cortisol salivar e dos hormônios plasmáticos foi avaliada em todos os sujeitos, após terem tomado no dia anterior às 22h: uma cápsula de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona. A secreção de cortisol salivar foi avaliada às 22h após a tomada da medicação ou do placebo, ao acordar, 30 e 60 min após acordar e às 9h (antes da coleta plasmática), para avaliação da resposta do cortisol ao acordar (CAR) e do ritmo circadiano do cortisol (RC). Foi realizado também uma coleta plasmática às 9h nos dias seguintes após os desafios para medir o cortisol plasmático, o ACTH, o DHEA-S e a prolactina. **Resultados:** Os pacientes depressivos apresentaram níveis basais menores de cortisol salivar, de prolactina e de DHEA-S e níveis maiores na relação cortisol/DHEA-S. Não foram encontradas diferenças entre os pacientes depressivos e os controles nos níveis basais de ACTH, de cortisol plasmático, na CAR e no RC. Os pacientes depressivos apresentaram níveis menores de ACTH e de DHEA-S após a dexametasona e a fludrocortisona e tenderam a apresentar níveis menores de cortisol salivar após a fludrocortisona. Após a espironolactona encontramos níveis menores de ACTH, de cortisol salivar e de DHEA-S e níveis maiores no índice cortisol/DHEA-S nos pacientes

depressivos. Os pacientes depressivos apresentaram também níveis menores de DHEA-S após a prednisolona, porém não foram encontradas diferenças entre os grupos nos demais hormônios avaliados após a prednisolona. Não foram encontradas diferenças no cortisol plasmático e na prolactina após os desafios entre os pacientes depressivos e os controles. Com relação à avaliação do estresse precoce nas medidas hormonais, encontramos uma tendência dos pacientes com EP apresentarem níveis menores basais de prolactina e após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona do que os pacientes sem EP. No entanto, não foram encontradas diferenças entre os grupos nas demais medidas hormonais basais e após os desafios avaliadas neste estudo. **Conclusão:** Nossos achados fornecem evidências de que existem diversas alterações nas medidas hormonais relacionadas ao funcionamento do eixo HPA e de seus receptores GR e MR nos pacientes depressivos, associado à hipocortisolemia e um aumento do *feedback* inibitório mediado pelos GR e MR. Sugerem também o envolvimento da prolactina no desenvolvimento de quadros depressivos com estresse precoce, porém mais estudos são necessários para elucidarmos melhor a importância dos demais hormônios do eixo HPA e dos seus receptores em quadros depressivos com estresse precoce.

Palavras-chaves: Depressão, Estresse Precoce, Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, Receptores Glicocorticóides, Receptores Mineralocorticóides.

ABSTRACT

Baes, CVW. Neurobiology of Depression in Patients with Early Life Stress: the Role of the HPA Axis and Glucocorticoid (GR) and Mineralocorticoid (MR) Receptor Function. Doctoral Thesis. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Faculty of Medicine, 2016. 278 p.

Introduction: There are evidences indicating that child neglect and abuse are risk factors for psychiatric disorders. Studies that had as subjects animals or human suggest that stress in early phases of development may induce persistent changes in HPA axis response to stress in adulthood, which can lead to a greater susceptibility of developing depression. These abnormalities appear to be related to changes in the ability of circulating glucocorticoids and negative feedback on the secretion of HPA hormones through binding to glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid receptors (MR) in HPA tissue. **Aim:** The aim of the present study was to assess HPA response after ingestion of GR and MR agonists and antagonists by depressive patients with and without early life stress (ELS) and controls. **Methods:** The sample was composed by a group of patients in current depressive episode (n=47), and a healthy control group (n=28). The depressed patients were divided in 2 groups, according to the presence or absence of ELS – a group with ELS (n=33) and a group without ELS (n=14). For diagnostic assessment, MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) was used. To assess the intensity of depressive symptoms, GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAM-D₂₁) was applied, and for being included in the patient's group, subjects had to score ≥ 16 in GRID-HAM-D₂₁. To assess ELS, Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was applied. Other instruments were also used in the present study to assess psychiatric symptoms: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory II (BDI-II), Beck Anxiety Inventory, Beck Hopelessness Scale (BHS), Beck Scale for Suicide (BSI), Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), and Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). The neuroendocrine assessment was controlled using placebo, blind to subjects, and non-randomized. The effects of fludrocortisone (0.5 mg), prednisolone (5 mg), dexamethasone (0.5 mg), and spironolactone (400mg) were assessed by measuring plasmatic adrenocorticotrophic hormone (ACTH), plasmatic and salivary cortisol, plasmatic prolactin, and plasmatic dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). The secretion of all plasmatic hormones was assessed in all subjects in blood collection sample at 9AM, after they took a pill containing placebo or fludrocortisone or prednisolone or dexamethasone or spironolactone, the day before, at 10 PM. The secretion of salivary cortisol assessed the day before 10 PM (after the ingestion of the pill), upon awakening, 30 minutes and 60 minutes after awakening, and at 9AM (before plasmatic collection), for assessed the cortisol awakening response (CAR) and the cortisol circadian rhythm (CR). At 9 AM there was a blood sample collection to assess plasmatic cortisol, ACTH, DHEA-S and prolactin. **Results:** Depressive patients presented lower basal levels of salivary cortisol, plasmatic prolactin and DHEA-S, and higher levels in the ratio cortisol/DHEA-S. There were no differences between depressive patients and healthy controls in basal levels of ACTH, plasmatic cortisol, in CAR, and in CR. Depressive patients had lower levels of ACTH and DHEA-S after dexamethasone and fludrocortisone, and there was a tendency of having lower salivary cortisol levels after fludrocortisone. After spironolactone, lower levels of ACTH, salivary cortisol, DHEA-S were found, and higher levels in ratio cortisol/DHEA-S were found in depressive patients. These patients also presented lower levels of DHEA-S after prednisolone, although there were no differences between groups concerning the levels of other hormones assessed after prednisolone. There were no differences found in plasmatic cortisol and prolactin levels after all challenges between depressive patients and controls. Considering ELS and hormonal level assessment, there was a tendency of patients with ELS of presenting lower levels of prolactin

after placebo, fludrocortisone, prednisolone, dexamethasone, and spironolactone than patients without ELS. Nevertheless, there were no differences between these groups concerning the other hormonal basal levels and after the pharmacological challenges. **Conclusion:** Our findings provide evidence that there are several changes in hormonal levels related to the functioning of the HPA axis and its receptors GR and MR in depressive patients associated to hypocortisolism and the increase of negative feedback MR- and GR- mediated. Our data also suggest the role of prolactin in the development of depressive disorder with ELS, however, more studies are needed to better highlight the importance of other hormones of HPA axis and its receptors in depressive disorders with ELS.

Keywords: Depression, Early Life Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Glucocorticoid Receptors, Mineralocorticoid Receptors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ACO	Anticoncepcional Oral
AD	Antidepressivo
ADT	Antidepressivo Tricíclico
AINC	Incremento Absoluto das Concentrações de Cortisol Salivar durante a Primeira Hora após o Acordar
ANOVA	Análise da Variância
AVP	Vasopressina
AUC	Área Sob a Curva
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
BHS	Escala de Desesperança de Beck
BSI	Escala de Ideação Suicida de Beck
BIS-11	Escala de Impulsividade de Barratt
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
Dex	Dexametasona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3 ^a . Edição revisada
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4 ^a . Edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5 ^a . Edição

EFC	Ensino Fundamental Completo
EFI	Ensino Fundamental Incompleto
EMC	Ensino Médio Completo
EMI	Ensino Médio Incompleto
EP	Estresse Precoce
<i>Epm</i>	Erro Padrão da Média
ESC	Ensino Superior Completo
ESI	Ensino Superior Incompleto
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GR	Receptores Glicocorticóides
GRID-HAM-D ₂₁	Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton
HC-FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HD	Hospital Dia
Hist	Histórico
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IMC	Índice de Massa Corporal
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MADRS	Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg
µg/dL	Micrograma por Decilitro
MINI-Plus	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
MR	Receptores Mineralocorticóides
NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
ng/mL	Nanograma por Mililitro
NMDA	N-Metil D-Aspartato
nmol/L	Nanomol por Litro
pg/mL	Picograma por Mililitro
pmol/L	Picomol por Litro
PQH	Ambulatório de Transtorno do Humor
PSQI	Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg
PVN	Núcleo Paraventricular

RC	Ritmo Circadiano da Secreção de Cortisol Salivar
RCabr	Redução Absoluta das Concentrações de Cortisol Salivar durante a Avaliação do Ritmo Circadiano
RCr%	Redução Relativa das Concentrações de Cortisol Salivar durante a Avaliação do Ritmo Circadiano
RIA	Método de Radioimunoensaio
Rpm	Roatções Por Minuto
SAMSP	Serviço de Assistência Médica e Social de Pessoal
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for Social Science
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression trial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno de Estresse Pós Traumático
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TSD	Teste de Supressão com Dexametasona
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

d.f.	Graus de Liberdade
N	Número de Sujeitos na Amostra
p	Nível de Significância Estatística
r	Coeficiente de Correlação de Pearson
®	Marca Registrada
t	Teste t de Student
X^2	Teste do Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação dos subtipos de estresse precoce de acordo com a gravidade	56
Tabela 2- Procedimentos do protocolo endócrino	61
Tabela 3- Categoria da intensidade de correlação para os valores de r	67
Tabela 4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles	69
Tabela 5- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles	72
Tabela 6- Classificação da gravidade do estresse precoce entre pacientes depressivos e controles de acordo com os subtipos	73
Tabela 7- Comparação da gravidade do estresse precoce e dos seus subtipos de acordo com os escores do CTQ entre os grupos	74
Tabela 8- Características sociodemográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce	75
Tabela 9- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce	77
Tabela 10- Médias das concentrações de ACTH plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona	80
Tabela 11- Características sociodemográficas da amostra de pacientes depressivos e controles pareados para avaliação do ACTH plasmático	81
Tabela 12- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles pareados para avaliação do ACTH plasmático	82
Tabela 13- Porcentagem de supressão do ACTH plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles	85
Tabela 14- Características sociodemográficas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce para avaliação do ACTH plasmático	87
Tabela 15- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce para avaliação do ACTH plasmático	88
Tabela 16- Porcentagem de supressão do ACTH plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce	90

Tabela 17- Correlação entre o ACTH plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	91
Tabela 18- Correlação entre o ACTH plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce.....	92
Tabela 19- Médias das concentrações de cortisol plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona.....	93
Tabela 20- Porcentagem de supressão do cortisol plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles.....	95
Tabela 21- Porcentagem de supressão do cortisol plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce	97
Tabela 22- Correlação entre o cortisol plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	98
Tabela 23- Correlação entre o cortisol plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce.....	99
Tabela 24- Médias das concentrações de prolactina plasmática (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona.....	100
Tabela 25- Correlação entre a prolactina plasmática (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	107
Tabela 26- Correlação entre a prolactina plasmática (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce.....	108
Tabela 27- Médias das concentrações de DHEA-S plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona.....	109
Tabela 28- Correlação entre o DHEA-S plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	122

Tabela 29- Correlação entre a proporção Cortisol/DHEA-S (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	123
Tabela 30- Correlação entre o DHEA-S plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce	124
Tabela 31- Correlação entre a proporção Cortisol/DHEA-S (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce.....	125
Tabela 32- Médias do cortisol salivar (log) entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC0-30'-60') nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona	127
Tabela 33- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles	128
Tabela 34- Média do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar (log) durante a avaliação da CAR (AINC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles.....	128
Tabela 35- Média do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar (log) durante a avaliação da CAR (CARi%) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles.....	129
Tabela 36- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles	130
Tabela 37- Média da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar (log) durante a avaliação do RC (RCabr) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles.....	130
Tabela 38- Média da redução relativa das concentrações de cortisol salivar (log) durante a avaliação do RC (RCr%) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles.....	131

Tabela 39- Médias do cortisol salivar (log) e porcentagem de supressão entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC0-30'-60') após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes	139
Tabela 40- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles	140
Tabela 41- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles	145
Tabela 42- Médias do cortisol salivar (log) e porcentagem de supressão entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC0-30'-60') após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes	152
Tabela 43- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	153
Tabela 44- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	156
Tabela 45- Correlação entre o cortisol salivar da AUC0-30'-60' (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce.....	159
Tabela 46- Correlação entre o cortisol salivar da AUC0-30'-60' (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce	160
Tabela 47- Correlação entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR (CARi%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce.....	161
Tabela 48- Correlação entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR (CARi%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce	162
Tabela 49- Correlação entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce	163

Tabela 50- Correlação entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce.....	164

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Padrão típico da resposta do cortisol ao acordar (CAR) e do perfil do ritmo circadiano do cortisol (RC).	35
Figura 2- Diagrama esquemático do funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e do mecanismo de <i>feedback</i> negativo do cortisol via receptores glicocorticóides (GRs) e de mineralocorticóides (MRs)	36
Figura 3- Resumo dos principais esteroides adrenais e seus mecanismos de ação.	38
Figura 4- Seletividade dos esteróides em relação aos receptores MR e GR	43
Figura 5- Diagrama esquemático da produção de dehidroepiandrosterona (DHEA) e do seu metabólito sulfato (DHEA-S) a partir do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e do mecanismo de <i>feedback</i> negativo	45
Figura 6- Fluxograma de participação dos pacientes depressivos e controles nos protocolos de coleta salivar e plasmática do estudo, após cada desafio	63
Figura 7- Fórmula para o cálculo da Área Sob a Curva (AUCg)	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	83
Gráfico 2- Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.	84
Gráfico 3- Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.	85
Gráfico 4- Comparação dos níveis de ACTH plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.	89
Gráfico 5- Comparação dos níveis de cortisol plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	94
Gráfico 6- Comparação dos níveis de cortisol plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.	96
Gráfico 7- Comparação dos níveis de prolactina plasmática após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	102
Gráfico 8- Comparação dos níveis de prolactina após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.	104
Gráfico 9- Comparação dos níveis de prolactina após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.	104
Gráfico 10- Comparação dos níveis de prolactina plasmática após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.	105
Gráfico 11- Comparação dos níveis de DHEA-S plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	111

Gráfico 12- Comparação dos níveis de DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.....	114
Gráfico 13- Comparação dos níveis de DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.....	114
Gráfico 14- Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	115
Gráfico 15- Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.	117
Gráfico 16- Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.	118
Gráfico 17- Comparação dos níveis de DHEA-S plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	119
Gráfico 18- Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	121
Gráfico 19- Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre os pacientes depressivos e os controles.	133
Gráfico 20- Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.....	135
Gráfico 21- Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.	135
Gráfico 22- Comparação entre as médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC0-30'-60'), após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	136

Gráfico 23- Comparação dos níveis de cortisol salivar da AUC0-30'-60' após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.	138
Gráfico 24- Comparação dos níveis de cortisol salivar da AUC0-30'-60' após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.	138
Gráfico 25- Comparação das médias do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	141
Gráfico 26- Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	142
Gráfico 27- Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos.	143
Gráfico 28- Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.....	144
Gráfico 29- Comparação das médias da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	146
Gráfico 30- Comparação das médias da redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.	148
Gráfico 31- Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	150
Gráfico 32- Comparação entre as médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC0-30'-60'), após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	151

Gráfico 33- Comparação das médias do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	154
Gráfico 34- Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	155
Gráfico 35- Comparação das médias da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse.....	157
Gráfico 36- Comparação das médias da redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.....	158

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	30
1.1. Depressão.....	31
1.2. Estresse Precoce.....	33
1.3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal	34
1.4. Dehidroepiandrosterona.	44
1.5. Prolactina	46
2 - OBJETIVOS.	48
2.1. Geral.	49
2.2. Específicos.	49
3 - METODOLOGIA.....	50
3.1. Local do Estudo.	51
3.2. Amostra.	51
3.2.1. Critérios de Inclusão.....	51
3.2.2. Critérios de Exclusão.....	52
3.3. Delineamento do Estudo.....	52
3.4. Protocolo de Coleta de Dados.....	52
3.4.1. Avaliação Clínica.	53
3.4.2. Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica.	53
3.4.3. Avaliação Endócrina.	60
3.4.4. Medidas hormonais.	63
3.5. Aspectos Éticos	65
3.6. Análise Estatística.	66
4 - RESULTADOS.....	68
4.1. Resultados da Avaliação Clínica	69
4.1.1. Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra geral.	69
4.1.2. Caracterização da amostra de acordo com o estresse precoce.....	72
4.2. Resultados da Avaliação Endócrina.....	78
4.2.1. Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona.	78
4.2.1.1. Avaliação do ACTH plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios.....	78
4.2.1.2. Avaliação do ACTH plasmático em pacientes depressivos com e sem	86

estresse precoce após desafios	
4.2.3. Cortisol plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona	93
4.2.3.1. Avaliação do cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios	93
4.2.3.2. Avaliação do cortisol plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios	95
4.2.3. Prolactina plasmática após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona	99
4.2.3.1. Avaliação da prolactina plasmática em pacientes depressivos e controles após desafios	99
4.2.3.2. Avaliação da prolactina plasmática em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios	104
4.2.4. Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S) plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona	108
4.2.4.1. Avaliação do DHEA-S plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios	108
4.2.4.2. Avaliação do DHEA-S plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios	118
4.2.5. Cortisol salivar após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona	125
4.2.5.1. Avaliação do cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após desafios	125
4.2.5.2. Avaliação do cortisol salivar em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios	149
5 - DISCUSSÃO.	165
5.1. Avaliação Clínica.	166
5.1.1. Avaliação clínica dos pacientes depressivos e controles	166
5.1.2. Avaliação clínica dos pacientes depressivos com e sem estresse precoce.	170
5.2. Avaliação Endócrina.	173
5.2.1. Avaliação do ACTH plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona.	174

5.2.1.1. ACTH plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios.....	174
5.2.1.2. ACTH plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios.....	178
5.2.2. Avaliação do cortisol plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona.	180
5.2.2.1. Cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios.....	180
5.2.2.2. Cortisol plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios.....	184
5.2.3. Avaliação da prolactina plasmática após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona.....	186
5.2.3.1. Prolactina plasmática em pacientes depressivos e controles após desafios.	186
5.2.3.2. Prolactina plasmática em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios.....	189
5.2.4. Avaliação do DHEA-S plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona	191
5.2.4.1. DHEA-S plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios	191
5.2.4.2. DHEA-S plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios.....	195
5.2.5. Avaliação do cortisol salivar após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona.	197
5.2.5.1. Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após desafios.	197
5.2.5.2. Cortisol salivar em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios.....	203
5.3. Limitações do estudo.....	206
6 - CONCLUSÕES.....	210
7 - REFERÊNCIAS.....	213
ANEXOS.	242
ANEXO A - MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL (MINIPLUS).....	243
ANEXO B - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO GRID DE HAMILTON (GRID-HAM-D21).....	244
ANEXO C - QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (CTQ)	245
ANEXO D - ESCALA DE DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ASBERG	246

(MADRS).	
ANEXO E - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI-II).	248
ANEXO F- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)	250
ANEXO G - ESCALA DE DESESPERANÇA DE BECK (BHS).	251
ANEXO H - ESCALA DE IDEAÇÃO SUICIDA DE BECK (BSI).	252
ANEXO I - ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT (BIS-11).....	255
ANEXO J - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI).	256
APÊNDICES.	258
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).	259
APÊNDICE B - FICHA SOCIODEMOGRÁFICA.	261
APÊNDICE C - FOLHA DE INSTRUÇÕES PARA AS COLETAS DE SALIVA....	263
APÊNDICE D- FOLHA DE REGISTRO DAS COLETAS DE SALIVA.....	265
APÊNDICE E - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.	266
APÊNDICE F – ARTIGO PUBLICADO NA FRONTIERS IN PSYCHIATRY.	267

1 - INTRODUÇÃO

1.1. Depressão

A depressão é uma doença crônica, altamente recorrente e de longa duração (Kessler et al., 2003; Fleck et al., 2009). Segundo os critérios do DSM-5, a depressão é caracterizada por tristeza, perda de interesse em atividades e diminuição da energia, podendo estar presentes outros sintomas como: perda de confiança e autoestima, culpa inapropriada, pensamentos de morte e suicídio, diminuição da concentração, distúrbio do sono e apetite. Os pacientes depressivos ainda podem apresentar uma multiplicidade de sintomas somáticos que podem variar a gravidade de leve a muito grave. Estes sintomas devem perdurar por pelo menos duas semanas e gerar prejuízos e sofrimento evidentes ao paciente (APA, 2014).

A depressão afeta pessoas em qualquer fase da vida, no entanto, a incidência é mais alta entre os 25 e os 30 anos (Lewinsohn et al., 1989; Al-Hamzawi et al., 2015). Além disso, a prevalência do transtorno é de duas a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens (cerca de 10-25% para mulheres e 5-12% para homens) (Fleck et al., 2009; Kessler et al., 2005a). A depressão é uma doença multifatorial, que envolve fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Existem evidências consideráveis que demonstram a importância do componente genético na etiologia dessa patologia. Estima-se que os fatores genéticos explicariam 40 a 79% da vulnerabilidade para a psicopatologia e que os fatores ambientais interfeririam na expressão gênica. Diversos estudos constataram que filhos de depressivos apresentam risco maior em desenvolver quadros mais precoces, graves e recorrentes de depressão (Saloma et al., 2009). Estudos feitos com gêmeos univitelinos e bivitelinos demonstram que as possibilidades dos dois irmãos idênticos compartilharem o transtorno depressivo são de 50 a 80% (Lima et al., 2004). Embora o fator genético exerça um papel bastante importante na depressão, os estudos têm demonstrado também a importância dos fatores ambientais como possíveis gatilhos precipitantes de quadros depressivos (Post, 1992; Post et al., 2000).

Os eventos estressantes da vida desempenham um papel importante na patogênese dos transtornos de humor, principalmente no desencadeamento de episódios depressivos e estão bem estabelecidos como precipitantes agudos de doenças psiquiátricas (Kendler et al., 2002). Segundo alguns autores, o estresse poderia levar ao desencadeamento do primeiro episódio depressivo em indivíduos geneticamente vulneráveis, tornando-o mais sensível ao estresse. Com isso o indivíduo necessitaria de cada vez menos estresse para o desencadeamento de novas crises e se tornaria mais vulnerável a reedição de novos episódios depressivos diante de diferentes estressores (Post, 1992; Zavaschi et al., 2002).

Aproximadamente 60% dos indivíduos que receberam tratamento para um episódio depressivo apresentarão um segundo episódio ao longo de suas vidas, dentro do período de 5 anos, sendo quatro a média durante a vida (Kupfer, 1991; Fava et al., 2006; Fleck et al., 2009). Estima-se que dos pacientes deprimidos, de 30 a 50% não se recuperam totalmente (Quraishi e Frangou, 2002; Rozenthal et al., 2004). Além disso, a depressão está associada com altas taxas de incapacitação funcional e acarreta prejuízos significativos na vida social, laboral e familiar do paciente (Broadhead et al., 1990; Gaynes, 2016). Pacientes com depressão têm persistentes e graves prejuízos psicossociais e ocupacionais, mesmo após a recuperação de um episódio agudo (Ay-Woan et al., 2006). Esta patologia causa grandes perdas econômicas para a sociedade, uma vez que, além de ser uma das doenças que o indivíduo mais perde dias de trabalho, também está associada com o aumento da utilização de serviços médicos. Ao ser comparada com as principais condições médicas crônicas, a depressão só tem equivalência em incapacitação às doenças isquêmicas cardíacas graves (Wells et al., 1989), causando mais prejuízo no status de saúde do que angina, artrite, asma e diabetes (Moussavi et al., 2007). Os índices de suicídio também são preocupantes nesta população, cerca de 15 a 20% dos pacientes depressivos cometem suicídio (Goodwin e Jamison, 1990). Sendo a depressão responsável por 70% dos suicídios que ocorrem no mundo (Sartorius, 2001). Além disso, a depressão tem sido associada a várias anormalidades biológicas incluindo: alterações vasculares, alterações da função autonômica, hipercoagulabilidade e hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). As evidências mostram que a depressão na idade adulta está vinculada a um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes, alterações metabólicas, obesidade, dislipidemia, hipertensão e demência e estas condições clínicas estão associadas a um pior prognóstico e pior resposta ao tratamento (Danese et al., 2009).

Estudos estimam que os tratamentos antidepressivos disponíveis atualmente sejam ineficazes em 30-50% dos casos considerados como depressivos resistentes ao tratamento, isto é, não respondem integralmente ao antidepressivo quando o tratamento é realizado na dose e duração adequada (Fava, 2003; Souery et al., 2007). Observa-se, portanto, que o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são vitais para diminuir os prejuízos da depressão na vida do indivíduo, da família e da comunidade (Juruena, 2001; Tavares e Juruena, 2001). Dessa forma, em decorrência das altas taxas de prevalência, recorrência e devido à falha na resposta medicamentosa, pesquisadores têm buscado compreender melhor a etiopatogenia e os fatores preditores relacionados ao tratamento da depressão.

1.2. Estresse Precoce

As experiências adversas no início da vida têm sido associadas a aumentos significativos no risco de desenvolver depressão na idade adulta, particularmente em resposta à estressores adicionais (Heim et al., 2000; Cohen et al., 2001; Fergusson et al., 2002). Entre os fatores associados à depressão na vida adulta, encontram-se a exposição aos estressores na infância, como abusos e negligências, morte dos pais ou substitutos, privações materna ou paterna por abandono, separações ou divórcios dos pais, cuidadores com transtornos psiquiátricos, doenças infantis, violência familiar, ausência de cuidados básicos e abandono, entre outros (Zavaschi et al., 2002). O estresse precoce, definido por Bernstein et al. (1994) como: abuso emocional, físico e sexual, negligência física e emocional, é um problema social global e está associado com uma série de consequências psiquiátricas (Bernstein et al., 1994; 2003). Além disso, o estresse precoce afeta a saúde do indivíduo como um todo, e por conta disso, consequências físicas e clínicas também podem ser observadas. Em um estudo recente sobre o papel das adversidades infantis no desenvolvimento de comorbidades médicas em pacientes psiquiátricos, Post et al. (2013) demonstraram que o estresse precoce está associado a ocorrência de múltiplas condições médicas clínicas em pacientes bipolares adultos, tais como: asma, artrite, alergia, síndrome de fadiga crônica, irregularidades menstruais crônicas, fibromialgia, hipertensão, hipotensão, síndrome do intestino irritável e dor de cabeça (Post et al., 2013). Estudos em ressonância magnética mostram que o estresse precoce pode resultar em diversas mudanças neuroestruturais, como a redução do hipocampo e do corpo caloso, o que leva a uma alteração do desempenho e funcionamento cognitivo em indivíduos que sofreram estresse precoce, com isso gerando um aumento no risco de desenvolver transtornos mentais na vida adulta (Brietzke et al., 2012). Neste sentido, crescentes evidências indicam que o estresse precoce pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de quadros de depressão, ansiedade e transtornos de humor, tanto de início na infância como na idade adulta (Fergusson et al., 2002; Kendler et al., 2002; Mello et al., 2003).

Durante a infância e adolescência, importantes estruturas cerebrais estão sendo formadas e a ocorrência de eventos traumáticos nesta fase podem ser percebidos como agentes perturbadores do desenvolvimento neurológico e dependendo de quando ocorrem, podem causar sérias "cicatrices" neurológicas em algumas estruturas cerebrais, tais como a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo, cujo desenvolvimento se completa durante a infância e a adolescência (Lupien et al., 2009). Dessa forma, os eventos adversos ocorridos precocemente podem interromper ou prejudicar o processo de maturação cerebral causando alterações nos neurotransmissores, nos hormônios neuroendócrinos e nos fatores

neurotróficos que são cruciais para o desenvolvimento normal do encéfalo (Andersen, 2003), o que poderia tornar os indivíduos mais vulneráveis a certos tipos de psicopatologia, especialmente a depressão, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e o abuso de substâncias (Cohen et al., 2001; Heim et al., 2000; Juruena, 2007). Segundo Heim e Nemeroff (2001) crianças expostas a experiências adversas na primeira infância têm um risco aumentado para o desenvolvimento de depressão. A sensibilização persistente dos circuitos do Sistema Nervoso Central (SNC), que estão integralmente envolvidos na regulação da tensão e da emoção, como consequência do estresse precoce, podem representar os substratos biológicos subjacentes para uma maior vulnerabilidade ao estresse subsequente, predispondo estes indivíduos a desenvolverem uma vasta gama física e mental de distúrbios que são conhecidos por se manifestarem ou piorarem com o estresse agudo (Heim e Nemeroff, 2001). Estes pacientes apresentam sintomas que são resistentes ao tratamento com os antidepressivos, mas que se beneficiam do tratamento concomitante com psicoterapia (Nemeroff et al., 2003). No entanto, é importante ressaltar, que nem todo indivíduo exposto ao estresse precoce irá, necessariamente, desenvolver transtorno psiquiátrico, e nem todo adulto com transtorno psiquiátrico, necessariamente sofreu alguma experiência de abuso ou negligência na infância, o que demonstra a importância do caráter genético e da vulnerabilidade individual no desenvolvimento dos transtornos depressivos (Raabe e Spengler, 2013).

1.3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

A atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) segue um padrão de secreção circadiana. Em condições normais o cortisol apresenta uma secreção pulsátil que obedece a um padrão de ritmo circadiano (RC) endógeno. O ritmo circadiano do cortisol é caracterizado por um pico que ocorre pouco antes do despertar e declina no restante das 24 horas do dia, conforme demonstrado na figura 1 abaixo. As concentrações basais do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol são mais elevadas pela manhã (6-9h), com queda progressiva ao longo do dia e a noite (23-3h) (Elder et al, 2014). Evidências demonstram que o despertar matinal é seguido por uma ativação do eixo HPA com elevação da secreção do ACTH e das concentrações do cortisol salivar, em cerca de 50 a 75%, dentro dos 30 minutos após acordar pela manhã, fenômeno este denominado resposta do cortisol ao acordar (CAR) (Pruessner et al., 1997; Ruiz Roa et al., 2013; Stalder et al., 2016).

Figura 1: Padrão típico da resposta do cortisol ao acordar (CAR) e do perfil do ritmo circadiano do cortisol (RC). Adaptado de Elder et al. 2014.

Além disso, o eixo HPA constitui um dos principais sistemas endócrinos que mantem a homeostase do organismo em situações de desafio ou estímulo ao estresse. O organismo reage a estes estímulos por meio de ajustes vegetativos e respostas comportamentais. Quando o organismo sofre um estímulo estressante tanto interno como externo, o eixo HPA é ativado. Em resposta a estímulos estressores, o núcleo paraventricular (PVN) secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que estimula a síntese de ACTH na adenohipófise. Além do CRH, a vasopressina (AVP) também é co-secretada, estimulando sinergicamente a secreção do ACTH pela adenohipófise. O ACTH circula pela corrente sanguínea, estimulando a síntese de glicocorticóides pelo córtex da glândula adrenal. O principal hormônio que atua na resposta do estresse é o cortisol, que é liberado na corrente sanguínea e vai agir sobre diversos órgãos e tecidos (Elias e Castro, 2005; Borges Neto, 2011). A ação termina com a ligação dos glicocorticóides aos seus receptores nas estruturas do eixo HPA, especialmente no hipocampo, enviando um sinal de *feedback* que inibe a liberação adicional de ACTH pela hipófise e de CRH pelo hipotálamo, o que é fundamental para o restabelecimento da homeostase do organismo, como demonstrado na figura 2 (Nemeroff, 1996; Juruena et al., 2004; Juruena, 2014).

Figura 2: Diagrama esquemático do funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e do mecanismo de *feedback* negativo do cortisol via receptores glicocorticóides (GRs) e de mineralocorticóides (MRs). Adaptado de Juruena et al. 2004.

A resposta ao estresse resulta na ativação do eixo HPA, que deve ser aguda e limitada no tempo, resultando em efeitos anticrescimento, antirreprodutivo, catabólicos e imunossupressores, que, em um curto espaço de tempo, são benéficos e preparam o organismo para uma resposta adequada ao estresse. No entanto, a ativação crônica do eixo HPA, induz ao dano e a respostas patológicas. Situações de estresse crônico estão quase sempre associadas a efeitos deletérios importantes relacionados a condições clínicas crônicas e degenerativas, tais como aumento da resistência insulínica, aterosclerose, maior deposição de gordura visceral, osteoporose, alterações da imunidade e transtornos psiquiátricos (Borges Neto, 2011; Mattos, 2011). As respostas ao estresse são resultantes de ajustes do organismo e mecanismos de controle de diversas funções e a resposta inadequada a um estímulo estressor pode representar um risco de doença e/ou ameaça à vida (Cortez e Silva, 2003; Franci, 2005, Juruena et al., 2007; Tofoli et al., 2011). Portanto, a capacidade de defesa ou de adaptação de um organismo ao estresse depende da magnitude e duração do estressor, da sensibilidade ao estressor, assim como da interação das características individuais como: fatores genéticos, desenvolvimento biológico (experiências prévias, memórias de situações), suporte social e

condições de saúde física e mental, o que leva os indivíduos a enfrentarem as situações de estresse de formas diferentes. Dessa forma, a inabilidade de lidar com o estresse e a consequente hipersecreção de corticosteroides resulta em efeitos prejudiciais do estresse para o organismo (De Kloet et al., 1998; Holsboer, 2000; Oitzl et al., 2001; Roozendaal et al., 2009).

Sendo assim, uma vez que o eixo HPA desempenha um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos. Além disso, é bem conhecido o papel fundamental do estresse em precipitar episódios de transtornos psiquiátricos em indivíduos predispostos. Anormalidades na função do eixo HPA têm sido descritas em pessoas com transtornos psiquiátricos (Gold e Chrousos, 2002). Diversas evidências sugerem que as alterações comportamentais, neuroquímicas e moleculares induzidas por situações de estresse desencadeiam mudanças no eixo HPA que estão associadas à depressão. Achados provindos de múltiplas linhas de pesquisa têm fornecido evidências que durante a depressão, a disfunção de estruturas límbicas, incluindo o hipotálamo e o hipocampo, resulta na hipersecreção de CRH, de dehidroepiandrosterona (DHEA) e de AVP, determinando a ativação pituitário-adrenal. Uma falha neste sistema, ocasionada por fatores como: estresse excessivo, níveis elevados de glicocorticóides, isolamento social e sintomas depressivos, dificultariam na adaptação ao estresse e predisporiam ao aparecimento de depressão por prejudicar a neurotransmissão serotoninérgica hipocampal (Holsboer, 2000; Joca et al., 2003; Juruena et al., 2004; Juruena, 2014). Na figura 3 abaixo estão apresentados de forma esquemática os principais esteroides adrenais bem como seus mecanismos de ação.

Table 1

Adrenal steroids.

Three sets of steroids produced by the adrenal cortex
Aldosterone (mineralocorticoid) from zona glomerulosa, cortisol (corticosterone in some rodents; glucocorticoid) from zona fasciculata, and dehydroepiandrosterone from zona reticularis (primates)
Separate control systems for the three regions. Glomerulosa: angiotensin II (via renal renin), fasciculata: adrenocorticotrophic hormone (pituitary); reticularis: largely unknown
Mineralocorticoids and glucocorticoids both bind to the mineralocorticoid receptor (MR) present in target tissues, including the brain. High expression in several areas, including the hippocampus, anterior hypothalamus. Glucocorticoids also bind to the glucocorticoid receptor (GR) expressed much more widely in the brain. Both MR and GR bind as dimmers to a range of palindromic glucocorticoid receptor elements (GREs) following activation by adrenal steroids
Glucocorticoids at least may also interact with membrane bound receptors in the brain (e.g., GABA _A or NMDA receptors); recent evidence indicates that the classical steroid receptors themselves may mediate such membrane effects
Binding to GRE activates or suppresses a wide range of downstream genes

---

Figura 3: Resumo dos principais esteroides adrenais e seus mecanismos de ação.

Adaptado de Juruena et al. 2014.

A hiperatividade do eixo HPA em pacientes com depressão maior é um dos achados mais frequentemente relatados na psiquiatria biológica. Vários estudos têm evidenciado que pacientes com depressão maior do tipo melancólica apresentam concentrações aumentadas de cortisol (o glicocorticoide endógeno nos seres humanos) no plasma, na urina, na saliva e no fluido cerebrospinal (LCR), resposta exagerada de cortisol após estimulação com ACTH e aumento tanto da pituitária como das glândulas adrenais (Gold et al, 1988; Parker et al., 2003; Juruena et al., 2004; Carroll et al., 2007; Mello et al., 2007). Segundo alguns autores descrevem, a hipercortisolemia na depressão melancólica ocorre devido a uma desregulação do *feedback* negativo do eixo HPA (Gold et al 1988; Nemeroff, 1996). No entanto, os mecanismos subjacentes a estas alterações ainda não estão bem esclarecidos (Pariante, 2006). Além disso, outros transtornos podem estar associados à ativação aumentada e prolongada do eixo HPA, incluindo anorexia nervosa com ou sem desnutrição, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, alcoolismo crônico, abstinência de álcool e narcóticos, exercício excessivo, diabetes mellitus mal controlado, abuso sexual na infância e hipertiroidismo (Tsigos e Chrousos, 2002).

No entanto, deve-se levar em consideração que a depressão é um transtorno heterogêneo que envolve uma gama ampla de subtipos depressivos que apresentam

manifestações clínicas distintas e distintos mecanismos fisiopatológicos. Neste sentido, existe um outro grupo de doenças que é caracterizado pela hipoativação do sistema de estresse, em vez de ativação permanente, na qual a secreção cronicamente reduzida de CRH, pode resultar em hiporeatividade patológica e *feedback* negativo intensificado do eixo HPA. Pacientes com depressão sazonal, depressão atípica, TEPT e síndrome da fadiga crônica entram nessa categoria (Jurueña et al, 2004; Jurueña e Cleare, 2007). Níveis baixos de cortisol também têm sido encontrados em pacientes depressivos bipolares. Segundo o estudo publicado por Maripuu et al. (2014), os resultados mostram que mais de 70 % dos pacientes com transtorno bipolar apresentavam hipocortisolemia e isso estava associado com maior frequência de depressão entre esses pacientes, pior qualidade de vida e prejuízo no funcionamento global (Maripuu et al., 2014).

Além disso, como o eixo HPA é ativado em resposta a estressores, eventos estressantes no início da vida podem também ter um papel etiológico significativo nas anormalidades deste eixo encontradas em pessoas com transtornos psiquiátricos (Heim et al., 2000; Holsboer, 2000; Shea et al., 2005; Tyrka et al., 2008). Estudos realizados tanto em animais como em humanos sugerem que o estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do eixo HPA em responder ao estresse na vida adulta e que esse mecanismo poderia levar a uma maior suscetibilidade à depressão (Holsboer, 2000; Shea et al., 2005; Mello et al., 2007). Evidências indicam que experiências adversas precoces combinadas com o background genético culminam na sensibilização de certos circuitos encefálicos a um estressor agudo. Por consequência, ocorrem alterações na reatividade do eixo HPA que, quando persistentes, resultam no desequilíbrio da modulação do eixo (Jurueña et al., 2004; Lupien et al., 2009). Além disso, dados apontam que o CRH pode desempenhar um papel importante na suscetibilidade ao estresse precoce. Segundo os achados de Chen et al. (2004), estes autores observaram que no hipocampo ainda imaturo existe uma população especial de células que é capaz de liberar CRH em resposta ao estresse, mas isso não ocorre no hipocampo adulto. A exposição do hipocampo imaturo a níveis excessivos de CRH resultaria em um efeito retardado e progressivo na sobrevivência celular e na ramificação dendrítica que dá forma aos efeitos do estresse precoce (Brunson et al., 2001; Chen et al., 2004). Para Favarelli et al. (2010), o efeito do trauma na infância para a psicopatologia durante a vida adulta é atribuído ao eixo HPA, que, uma vez super-ativado durante os processos de desenvolvimento, permaneceria permanentemente instável, hiperestimulado, vulnerável ou disfuncional (Favarelli et al., 2010). Estudos recentes demonstram que pacientes deprimidos com histórico de trauma infantil e formas crônicas de

depressão têm uma probabilidade maior de apresentar alterações no funcionamento do eixo HPA e que fatores como a idade que o indivíduo sofreu os maus tratos, a exposição repetida a estressores e o tipo de maus tratos podem influenciar no grau e no padrão do distúrbio do eixo HPA (Mello et al., 2007). Entretanto, apesar das fortes evidências da literatura que sugerem que o estresse precoce esteja associado a anormalidades no eixo HPA que levam a depressão, não há consenso ainda se o estresse precoce leva a uma hipo ou hiperativação deste eixo (Baes et al., 2012).

Um dos mecanismos que poderia estar envolvido nesta desregulação do eixo HPA é a alteração da capacidade dos glicocorticóides circulantes em exercer o *feedback* negativo do eixo HPA (Pariante e Miller, 2001). A atividade do eixo HPA estimula a produção de glicocorticóides pelo córtex adrenal (cortisol nos seres humanos e corticosterona nos roedores), os quais intercedem suas ações através de dois subtipos de receptores intracelulares: receptores tipo I ou receptores mineralocorticóides (MR) e receptores tipo II ou receptores glicocorticóides (GR). Estes receptores diferem em sua afinidade pelos glicocorticóides endógenos. Enquanto os receptores MR apresentam alta afinidade pelo cortisol, os receptores GR apresentam baixa afinidade. Suas distribuições no SNC de roedores também diferem, com predomínio dos MR em áreas límbicas, principalmente hipocampo, enquanto que os GR são distribuídos mais extensamente entre todas as regiões do cérebro (Herman et al., 1989). Nos primatas os MR também se localizam preferencialmente nas estruturas corticais e subcorticais (Patel et al., 2000). Acredita-se que os MR exerçam um papel essencial na regulação da flutuação hormonal do ciclo circadiano, na resposta do cortisol ao acordar e nas fases iniciais do estresse, enquanto que os GR, só são ativados quando os níveis endógenos de glicocorticóides estão altos, sendo assim, acredita-se que os GR sejam mais importantes na regulação da resposta ao estresse (de Kloet et al., 1998; Young et al., 1997).

Dados confirmando a noção de que a inibição por *feedback* mediada por glicocorticóides encontra-se prejudicada na depressão maior provêm de vários estudos, muitos desenvolvidos nos anos de 1970 e 1980. Durante a década de 80, o teste de supressão com dexametasona (TSD) se tornou uma ferramenta de pesquisa muito utilizada para a avaliação da função do eixo HPA na depressão (Carroll et al., 1976). Nesta época, Carroll et al. (1976) encontraram que pacientes gravemente deprimidos apresentavam uma diminuição da supressão do eixo HPA ao teste da dexametasona (Carroll et al., 1976). No entanto, apesar da sua utilidade na predição do desfecho clínico em alguns pacientes, o uso disseminado do TSD como uma ferramenta diagnóstica foi limitado pela baixa sensibilidade do teste, variando

entre 20% e 50%, ou seja, baixa capacidade de distinguir pacientes com depressão maior de pacientes com outros transtornos psiquiátricos ou de indivíduos saudáveis (Arana et al., 1985; Ribeiro et al., 1993). Além disso, a dexametasona possui características farmacodinâmicas e farmacocinéticas que são muito distintas do cortisol, como por exemplo: a dexametasona diferentemente do cortisol se liga preferencialmente aos GR (Pariante et al., 2002).

Aproximadamente dez anos após o desenvolvimento do TSD, Holsboer et al. (1991) desenvolveram um teste da função neuroendócrina mais sensível para detectar o desequilíbrio do eixo HPA. Ele combinou o TSD e o teste de estimulação do CRH e o chamou de teste de desafio da Dex/CRH. Este teste envolve a administração oral de uma dose única de 1,5 mg de dexametasona às 23h, seguida às 3h do dia seguinte de um bolo intravenoso de 100 µg de CRH (von Bardeleben e Holsboer, 1991). Algumas literaturas iniciais relacionadas ao teste da Dex/CRH descrevem aumento do cortisol e do ACTH em pacientes deprimidos comparados a controles (von Bardeleben e Holsboer, 1991; Heuser et al., 1994). Em indivíduos saudáveis, a secreção de cortisol após a dexametasona continua a ser suprimida após a injeção de CRH, no entanto, nos pacientes deprimidos ocorre uma falha na supressão do eixo HPA e os pacientes apresentam concentrações elevadas de cortisol em resposta ao teste, provavelmente isso ocorra devido à redução da sensibilidade GR, o que leva a uma atenuação dos efeitos supressivos da dexametasona na pituitária e na inibição da secreção do CRH e da AVP pelo hipotálamo, resultando em um aumento do efeito estimulatório do CRH exógeno no teste da Dex/CRH nos pacientes deprimidos (Heuser et al., 1994). Talvez um dos achados mais consistentes da literatura relacionados ao teste da Dex/CRH seja a associação entre hipercortisolemia e recorrência de episódios depressivos, bem como redução do tempo de recaída. Zobel et al. (2001) investigaram um grupo de pacientes em dois momentos distintos: no início do tratamento e alguns dias antes da alta. Estes autores encontraram que os pacientes que apresentaram aumento nos níveis de cortisol, após o teste da Dex/CRH entre a admissão e a alta, tenderam a recair durante o período de acompanhamento, ao passo que aqueles que apresentavam diminuição nos níveis de cortisol no teste da Dex/CRH, tenderam a permanecer clinicamente estáveis no período de acompanhamento (Zobel et al., 2001).

Embora, segundo Heuser et al. (1994), o teste da Dex/CRH tenha uma sensibilidade superior a 80%, dependendo da idade e do sexo, os achados de hiperatividade do eixo HPA ao teste não têm sido consistentemente confirmado em uma série de estudos que investigam uma variedade de subpopulações depressivas (Heuser et al., 1994). Além disso, o teste da Dex/CRH apresenta limitações devido ao perfil farmacocinético e a baixa afinidade da dexametasona aos receptores MR.

Recentemente, um teste de supressão utilizando outro glicocorticóide sintético, a prednisolona, com maior afinidade pelo receptor MR, foi desenvolvido por Pariante et al. (2002). A prednisolona é um glicocorticóide sintético semelhante ao cortisol em suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Em particular, se liga a globulina carregadora de cortisol e sua meia-vida é semelhante à do cortisol. No entanto, o mais importante é que a prednisolona e o cortisol são semelhantes em suas capacidades para se ligar e ativar os receptores GR e MR, especialmente quando comparados com a dexametasona (Pariante et al., 2002; Grossmann et al., 2004). A prednisolona possui uma afinidade que é duas vezes maior do que a do cortisol, enquanto a dexametasona tem uma afinidade sete vezes maior do que a do cortisol. Estudos em ratos com o GR demonstram que a prednisolona possui uma potência semelhante a do cortisol em ativar os GR, enquanto que a dexametasona tem uma potência quatro vezes maior do que o cortisol (Ballard et al., 1975; Grossmann et al., 2004), conforme demonstrado na figura 4. Dessa forma, o teste de supressão da prednisolona tem se mostrado um instrumento promissor para a avaliação do eixo HPA, uma vez que permite investigar tanto o funcionamento dos GR quanto dos MR. Segundo os achados de Juruena et al. (2006), em um estudo onde foram comparadas as respostas do cortisol em pacientes deprimidos e controles, após a supressão com prednisolona e dexametasona, os controles suprimiram o cortisol nos dois desafios, enquanto que os pacientes suprimiram o cortisol apenas no desafio com prednisolona. Esses dados sugerem que os controles foram igualmente sensíveis a ambos os glicocorticóides. Em contrapartida, tal correlação não foi observada nos pacientes deprimidos. Dessa forma, a dissociação entre a sensibilidade à prednisolona e à dexametasona na depressão, sugere a existência de um prejuízo seletivo da sensibilidade GR enquanto a sensibilidade MR é mantida.

Figura 4: Seletividade dos esteróides em relação aos receptores MR e GR. A potência GR aumenta da esquerda para a direita e a potência MR aumenta de baixo para cima. Adaptado de Grossmann et al. 2004.

Estudos clínicos tem explorado o papel dos MR na depressão através de desafios com espironolactona (antagonista MR) e fludrocortisona (agonista MR) para avaliar o funcionamento do eixo HPA. Segundo os achados do estudo realizado por Young et al. (2003), no qual foram avaliados pacientes deprimidos e controles tratados com espironolactona em dose única. Pacientes depressivos e controles apresentaram aumento nos níveis de cortisol, no entanto, os pacientes apresentaram um aumento maior do cortisol do que os controles. Dessa forma, os achados destes autores sugerem aumento da atividade dos receptores MR na depressão (Young et al., 2003). Embora alguns estudos tenham avaliado o envolvimento dos MR na regulação do eixo HPA (Holsboer, 1999; Heuser et al., 2000; Buckley et al., 2007; Otte et al., 2010), ao contrário dos GR que têm sido extensamente investigados na literatura, ainda existem poucos dados sobre o funcionamento dos MR na depressão e muitas vezes estes dados são contraditórios. Enquanto alguns estudos demonstram aumento da atividade MR (Young et al., 2003; Baes et al., 2014), outros

demonstram que a atividade MR está reduzida na depressão (Otte et al., 2010; Juruena et al., 2013; Lembke et al., 2013). Indicando, assim, a necessidade de mais estudos nesta área para que esta questão seja elucidada.

1.4. Dehidroepiandrosterona

Além do cortisol, existem outros hormônios esteroides que são produzidos pelo córtex da glândula adrenal, como o DHEA e o seu derivado sulfatado o DHEA-S, que podem ser igualmente importantes para o entendimento da fisiopatologia da depressão. O DHEA e o DHEA-S juntos são os hormônios esteroides circulantes mais abundantes no organismo (Michael et al., 2000; Maninger et al., 2009). No entanto, embora estes hormônios sejam muito abundantes, só recentemente têm se conhecido um pouco mais sobre as suas funções e o papel que eles desempenham nas doenças humanas.

A secreção do DHEA e do DHEA-S é regulada pela liberação de ACTH pela adenohipófise, que estimula o córtex adrenal a produzir o DHEA e o DHEA-S, juntamente com o cortisol. No entanto, diferente do cortisol que apresenta um mecanismo de *feedback* inibitório que controla a liberação de CRH, AVP e ACTH, não existem evidências de que o DHEA e o DHEA-S exerçam *feedback* inibitório sobre o eixo HPA, conforme demonstrado na figura 5. Assim como os demais hormônios esteroides, o DHEA é sintetizado a partir do colesterol que é metabolizado dando origem a pregnenolona, que é convertida em 17-hidroxipregnenolona e, por ação enzimática, em DHEA (Leowattana, 2004). A produção de DHEA e DHEA-S aumenta marcadamente após o nascimento, mas cai durante a infância. No início da puberdade as concentrações de DHEA e DHEA-S voltam a subir e atingem o seu pico no início da idade adulta. A partir daí esses hormônios começam a diminuir progressivamente (2-3% por ano), tanto nos homens quanto nas mulheres com a idade, o que normalmente está associado ao declínio da saúde física (Kroboth et al., 2003).

Figura 5: Diagrama esquemático da produção de dehidroepiandrosterona (DHEA) e do seu metabólito sulfato (DHEA-S) a partir do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e do mecanismo de *feedback* negativo. Adaptado de Leowattana, 2004.

Estudos recentes têm atribuído ao DHEA e ao DHEA-S um efeito modulador sobre o humor, demonstrando que estes hormônios teriam um papel relevante no desenvolvimento de quadros psiquiátricos. Embora, diversos estudos tenham demonstrado diminuição dos níveis de DHEA em pacientes depressivos (Barrett-Connor et al., 1999; Michael et al., 2000; Kedziora-Kornatowska et al., 2007), estes achados ainda não são conclusivos. Além disso, crescentes evidências têm sugerido que o DHEA e o DHEA-S atuem como antagonistas dos glicocorticoides e que esse efeito antiglicocorticoide poderia proteger contra os efeitos adversos causados pelos altos níveis de cortisol que ocorrem na depressão (Kimonides et al., 1998; Herbert, 2013). Portanto, como estes hormônios funcionam de forma antagônica, tem se proposto que o índice relação cortisol/DHEA-S poderia ser um reflexo mais preciso e fisiológico da atividade glicocorticoide na depressão (Markopoulou et al., 2009). Dessa forma, estes achados na literatura sobre o DHEA e o DHEA-S sugerem que as anormalidades endócrinas encontradas na depressão, estejam relacionadas também com outros esteroides, que não só o cortisol, e que a fisiopatologia dos quadros depressivos possam ser bem mais complexa do que se pensava até atualmente. No entanto, os estudos nesta área ainda são muito recentes e escassos, demonstrando assim a necessidade de mais estudos para que se possa compreender melhor o papel do DHEA e do DHEA-S nos transtornos do humor.

1.5. Prolactina

Além dos hormônios descritos anteriormente, outro hormônio que também é produzido pela adenohipófise é a prolactina. A prolactina é um hormônio produzido pelos lactotrofos adenohipofisários, cuja secreção ocorre através do controle hipotalâmico, por meio do tônus dopaminérgico, o qual inibe a liberação de prolactina na corrente sanguínea. A dopamina exerce suas funções inibitórias através da ligação aos receptores de dopamina do tipo D₂ localizados nos lactotrofos adenohipofisários (Meador-Woodruff et al., 1989). Porém, existem outros neuropeptídeos tais como o GABA, que também pode exercer alguma atividade inibitória na secreção da prolactina e o hormônio liberador de tireotrofina, que pode agir como um fator liberador de prolactina (Freeman et al., 2000; Ignacak et al., 2012). Além disso, existem também condições fisiológicas do organismo que podem controlar a secreção de prolactina, tais como: a alimentação, a atividade sexual, o ciclo menstrual, a gravidez e o estresse e causas patológicas, relacionadas ao uso de antipsicóticos, sedativos, antidepressivos, anti-hipertensivos e anticoncepcionais que podem aumentar a prolactina (Jurueña et al., 1997; Cohen e Davies, 1998; Jurueña et al., 2010; Faron-Górecka et al., 2013). Além de causas patológicas, como: neoplasias cerebrais, doenças hipofisárias, hipotireoidismo e hepatopatias, entre outros, que podem alterar a secreção da prolactina (Vilar et al., 2003).

A prolactina foi reconhecida inicialmente pelo seu papel na estimulação do desenvolvimento da glândula mamária e indução da lactação (Riddle et al., 1933). Além da produção hipofisária, que é a principal forma de secreção da prolactina, atualmente sabe-se que existem também uma produção secundária da prolactina em tecidos extra-hipofisários. A expressão do gene da prolactina, assim como a do seu receptor, tem sido registrada em vários outros sítios além da hipófise, tais como cérebro, miométrio, glândula lacrimal, timo, baço, células epiteliais mamárias, fibroblastos, linfócitos circulantes e em células da medula óssea. Enquanto, a prolactina hipofisária age como um hormônio clássico, secretado pela glândula, transportado via circulação, agindo nas células-alvo através de receptores de membrana e desencadeando uma série de eventos próprios, como a lactação. A prolactina extra-hipofisária apresenta ação sob as células adjacentes (ação parácrina) e sob as próprias células que a produzem (ação autócrina) (Freeman et al., 2000). Dessa forma, a prolactina tem sido considerada uma proteína que desempenha uma dupla ação: como hormônio, devido à produção hipofisária, e como citocina, secundária à produção extra-hipofisária, o que tem levado muitos pesquisadores a propor que a prolactina tenha uma participação importante na modulação do sistema imunológico (Glezer et al., 2009). No entanto, o seu exato papel na

fisiologia e fisiopatologia das doenças autoimunes ainda não foi totalmente esclarecido. Além dessas funções, a prolactina possui inúmeras outras que incluem participação na reprodução, na osmorregulação, no metabolismo do cálcio e no controle glicêmico.

Segundo estudos recentes a prolactina também desempenha um papel importante no controle do comportamento. Neste sentido, alguns estudos, porém ainda escassos, têm demonstrado alterações nos níveis basais de prolactina em pacientes depressivos (Duval et al., 2001; Sagud et al., 2002; Rajewska e Rybakowski, 2003; Muck-Seler et al., 2004). Diversos estudos têm descrito que a prolactina desempenha também um importante papel nas reações de estresse (Dorshkind e Horseman, 2000; Yu-Lee, 2002) e alguns estudos têm demonstrado que a secreção de prolactina pode ser alterada pelos níveis circulantes de glicocorticóides (Ignacak et al., 2012; Pompili et al., 2013). Além disso, como a prolactina tem um papel importante na produção de leite, que é indispensável para a sobrevivência do bebê, situações de estresse nas fases iniciais da vida podem influenciar na secreção deste hormônio (Abou-Saleh et al., 1998).

Dessa forma, uma vez que sabe-se que os transtornos depressivos estão altamente relacionados a situações de estresse e que estas situações levam a alterações no eixo HPA, seria possível se propor o envolvimento não só do eixo HPA, mas também da prolactina na fisiopatogenia dos quadros depressivos, principalmente relacionados a situações de estresse precoce.

Portanto, com base no exposto, torna-se importante que sejam desenvolvidos novos estudos para avaliar não só o papel do eixo HPA e dos seus receptores GR e MR em pacientes depressivos, mas também os demais hormônios envolvidos na depressão como o DHEA-S e a prolactina, bem como o impacto do estresse precoce nestes hormônios, para que possamos compreender melhor a fisiopatologia da depressão.

2 - OBJETIVOS

2.1. Geral

O objetivo deste trabalho é avaliar a resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) frente aos agonistas e antagonistas dos receptores glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) em pacientes depressivos com e sem estresse precoce e controles.

2.2. Específicos

- a) Investigar as características sócio-demográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles avaliados neste estudo e a associação destas características com o estresse precoce;
- b) Avaliar a dinâmica dos hormônios moduladores do eixo HPA nos pacientes depressivos e controles, bem como investigar a influência do estresse precoce na dinâmica destes hormônios nos pacientes depressivos;
- c) Correlacionar os achados dos hormônios do eixo HPA com a gravidade dos sintomas psiquiátricos nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce;
- d) Avaliar a resposta do eixo HPA frente aos agonistas e antagonistas dos receptores glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce e nos controles;
- e) Correlacionar as respostas do eixo HPA aos agonistas e antagonistas dos receptores glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) com a gravidade dos sintomas psiquiátricos nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

3 - METODOLOGIA

3.1. Local do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), com pacientes depressivos que estavam em atendimento no Hospital Dia (HD), no Ambulatório de Transtornos do Humor (PQH) e no Serviço de Assistência Médica e Social de Pessoal (SAMSP).

3.2. Amostra

Selecionamos inicialmente uma amostra total de 75 sujeitos divididos em: um grupo de pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual ($n=47$) e um grupo de controles saudáveis ($n=28$). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o estresse precoce: um grupo de pacientes depressivos com estresse precoce ($n=33$) e um grupo de pacientes depressivos sem estresse precoce ($n=14$), conforme avaliação do Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ), descrito no item 3.4.1. da metodologia. Consideramos com estresse precoce os pacientes que foram classificados como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo* no CTQ, conforme detalhado no item 3.4.1.

3.2.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de episódio depressivo atual, incluindo Transtornos Depressivos e Bipolares, de acordo com os critérios do DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), podendo ou não apresentar comorbidades psiquiátricas associadas ao diagnóstico principal, com pontuação na Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton (GRID-HAM-D₂₁) ≥ 16 , ou seja, pacientes depressivos com gravidade do quadro variando de moderada a severa (Hamilton, 1960). Todos os pacientes foram avaliados clinicamente quanto à presença de comorbidades, transtornos físicos, condições médicas gerais e estilo de vida.

O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis pertencentes à equipe hospitalar, estudantes e da comunidade local. Os participantes do grupo controle foram avaliados clinicamente através de uma história clínica completa e de instrumentos diagnósticos para exclusão de qualquer transtorno psiquiátrico atual ou prévio.

3.2.2. Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para o grupo de pacientes com base na história médica completa foram: história de hipersensibilidade a corticosteróides ou o uso de esteróides; tabagismo pesado (mais de 25 cigarros por dia); doenças virais, durante as duas últimas semanas; gravidez ou lactação; alcoolismo; doença física significativa (alergia grave, doença auto-imune, hipertensão, câncer ou doenças hematológicas, endócrinas, pulmonares, renais, hepáticas, gastrointestinais e neurológicas). Foram excluídos também todos os pacientes que apresentaram sintomas depressivos causados por uma condição médica geral ou resultante do efeito fisiológico direto de uma substância. Por razões práticas, não foi possível testar os pacientes em um estado livre de medicações.

Os critérios de exclusão do estudo para o grupo controle foram: história de hipersensibilidade a corticosteróides ou o uso de esteróides; tabagismo pesado; doenças virais, durante as duas últimas semanas; gravidez ou lactação; alcoolismo; doença física significativa; história prévia ou atual de transtorno psiquiátrico de acordo com os critérios do DSM-5; bem como indivíduos que apresentassem qualquer outra condição médica geral que pudesse apresentar sintomas de depressivos. Foram excluídos também os indivíduos com histórico prévio ou atual de uso de medicação psicotrópica e história de estresse precoce.

3.3. Delineamento do Estudo

O presente estudo apresentou característica transversal, sendo constituído por dois protocolos de avaliação: avaliação clínica e avaliação endócrina. Inicialmente foi realizada a avaliação clínica (vide item 3.4.1.) e uma semana após foi aplicado o protocolo de avaliação endócrina (vide item 3.4.2.). A avaliação endócrina foi controlada por placebo, cego por parte dos controles e pacientes, não randomizado, com desenho de medidas repetidas previamente utilizado (Pariante et al., 2002; Juruena et al., 2006; Baes et al., 2014), onde os efeitos da fludrocortisona (0.5 mg), da prednisolona (5 mg), da dexametasona (0.5 mg) e da espironolactona (400mg) foram avaliados através do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) plasmático, do cortisol plasmático e salivar, da prolactina plasmática e do sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) plasmático em pacientes com episódio atual de depressão e em controles.

3.4. Protocolo de Coleta de Dados

3.4.1. Avaliação Clínica

Inicialmente os pacientes e controles foram convidados a participar da pesquisa, sendo lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice A) e fornecido informações sobre o estudo do qual foram convidados a participar. Após assinado o TCLE, foi aplicada uma ficha sóciodemográfica elaborada pelos próprios pesquisadores para avaliação da história de vida (apêndice B). Em seguida tanto pacientes quanto controles foram submetidos à avaliação psiquiátrica por meio de uma entrevista diagnóstica padronizada a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus), os pacientes para confirmação do diagnóstico e os controles para a exclusão de qualquer diagnóstico psiquiátrico.

Na sequência foi aplicada a Escala de Depressão GRID de Hamilton (GRID-HAM-D₂₁), para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos, sendo incluídos apenas pacientes com HAM-D₂₁ ≥ 16 . A GRID-HAM-D₂₁ foi utilizada como ponto de corte no nosso estudo para a inclusão de pacientes apenas com quadros depressivos com gravidade considerada de moderada a severa. Esse ponto de corte foi definido a partir dos escores utilizados nos ensaios para o tratamento de depressão, especificamente o STAR*D, que utiliza o ponto de corte de 14 ou mais na pontuação da HAM-D de 17 itens, o que equivale a 16 ou mais nos escores da HAM-D de 21 itens (Rush et al., 2006). Para a avaliação do estresse precoce foi aplicado o Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ). Consideramos com estresse precoce os pacientes que foram classificados como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo* nos escores do CTQ, de acordo com o proposto pela literatura da área (Bernstein et al., 1994; 1997; 2003).

Para finalizar foram aplicados outros instrumentos para avaliação de sintomas psiquiátricos: a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), a Escala de Desesperança de Beck (BHS), a Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI), a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) e o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg (PSQI).

Para o protocolo de avaliação clínica foram incluídos no estudo 75 sujeitos, 47 pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual e 28 controles saudáveis. Os instrumentos utilizados na avaliação clínica do estudo estão detalhados a seguir.

3.4.2. Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica

- **Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI-Plus)** (Sheehan et al., 1998)

A MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, apresenta confiabilidade e validade globalmente satisfatórias. Este instrumento apresenta qualidades psicométricas similares às de outras entrevistas diagnósticas padronizadas mais complexas, permitindo uma redução de 50% ou mais no tempo da avaliação (Amorim, 2000). Está habilitado para ser utilizado em pesquisas, na prática clínica, na gestão de programas de saúde e no ensino (Amorim, 2000).

Foi desenvolvida por pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris e da Universidade da Flórida, constituída de duas versões para responder aos objetivos diagnósticos específicos de diferentes contextos de utilização. Existe uma versão MINI, porém neste estudo utilizamos a versão MINI-Plus por esta se destinar à avaliação mais aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida e explorar sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início, duração dos transtornos e número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (Amorim, 2000). Além disso, o MINI-Plus investiga quadros depressivos com características melancólicas, que foi utilizado no nosso estudo para a caracterização do subtipo de depressão apresentada pelos pacientes avaliados na nossa amostra.

Em nosso estudo foi utilizada a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini-International Neuropsychiatric Interview-MINI Plus), na versão brasileira 5.0.0, traduzida e adaptada para o português por Amorim (2000), sendo sua versão original de Sheehan et al. (1998). Vide instrumento em anexo A.

- **Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton (GRID Hamilton Depression Rating Scale – GRID-HAM-D₂₁) (DRSST, 2003)**

A HAM-D foi desenvolvida há mais de 50 anos (Hamilton, 1960) e mesmo assim mantém sua posição de escala do observador mais usada mundialmente para selecionar e acompanhar pacientes em pesquisas de terapêutica para a depressão. É considerada como padrão-ouro na avaliação de gravidade da depressão e usada comparativamente com novas escalas de avaliação a fim de verificar a confiabilidade destas (Gorenstein e Moreno, 2011). Tem sido usada também frequentemente como critério de inclusão de pacientes em pesquisas com antidepressivos (Snaith, 1996; Rush et al. 2006).

A HAM-D foi elaborada para avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos do humor e não se recomenda seu uso para outros tipos de pacientes e tampouco como instrumento diagnóstico para identificar depressão. A escala HAM-D possui três versões - de 17 a 21 itens, ou ainda de 24 itens (os três tópicos

adicionais são desamparo, desesperança e desvalia). Os itens são avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias, variando a pontuação entre 0 a 2 ou de 0 a 4. Nesta escala, os aspectos cognitivos e somáticos totalizam mais de 50% do escore total possível, enquanto 16% estão associados aos sintomas ansiosos. A categoria humor representa apenas 8%. Por enfatizar sintomas somáticos, a HAM-D é particularmente sensível a mudanças vivenciadas por pacientes gravemente deprimidos. Por outro lado, a presença de doenças físicas pode distorcer as conclusões, uma vez que a melhora dos sintomas relacionados à doença pode ser confundida com a melhora do episódio depressivo (Gorenstein e Moreno, 2011).

Embora a HAM-D venha sendo muito utilizada em diversos estudos para a avaliação da gravidade da depressão, a literatura tem mostrado, ao longo dos anos, que há falhas nesse instrumento, principalmente relacionadas à baixa confiabilidade interavaliadores, em decorrência da falta de um modelo de entrevista e da dificuldade de padronização na pontuação (Snaith, 1996; Williams, 2001; Bagby et al., 2004). Devido esta limitação, em 2003 foi criada a GRID-HAM-D, com o intuito de conferir melhorias na HAM-D (DRSST, 2003). A GRID-HAM-D fornece ao avaliador dimensões de intensidade e frequência independentemente para cada item da escala, permitindo assim uma padronização na aplicação da escala e uma maior confiabilidade interavaliadores na pontuação dos itens, sem que seja necessário o desenvolvimento de uma nova escala (Iannuzzo et al., 2006; Williams et al., 2008). Por este motivo, em nosso estudo optamos por utilizar a versão modificada da HAM-D, a GRID-HAM-D de 21 itens traduzida e adaptada para o português por Henrique-Araújo et al. (2014). Ver anexo B.

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

O Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) foi elaborado por Bernstein et al. (1994) e constava de 70 itens de auto-relato, sendo posteriormente modificado para 28 itens que mantiveram as mesmas propriedades psicométricas da versão original, porém sendo de mais rápida aplicação (Grassi-Oliveira et al., 2006).

O Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ) é uma entrevista retrospectiva, autoaplicável, sendo atualmente muito utilizada em pesquisas, na área forense e na área clínica. Segundo Grassi-Oliveira et al., em um artigo publicado em 2014, uma pesquisa realizada no Medline em 2013 pelos autores identificou mais de 339 estudos que utilizavam o CTQ (Grassi-Oliveira et al., 2014). É um instrumento que investiga história de abuso e

negligência durante a infância, podendo ser aplicado para adolescentes (a partir de 12 anos) e adultos onde o respondedor gradua a frequência de 28 questões assertivas relacionadas com situações ocorridas na infância. Os itens do CTQ são classificados em uma escala Likert que varia de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente). As pontuações variam de 5 a 25 para cada tipo de abuso.

O instrumento avalia 5 subtipos de traumas na infância: abuso físico ("agressões corporais em uma criança, ocasionadas por um adulto ou pessoa mais velha que representava um risco ou resultou em lesão"), abuso emocional ("agressões verbais dirigidas a uma criança ou qualquer humilhação ou comportamento humilhante dirigida para uma criança por um adulto ou mais pessoas"), abuso sexual ("contato sexual ou conduta entre uma criança com menos de 18 anos e uma pessoa adulta ou mais velhos"), negligência emocional ("fracasso dos cuidadores para atender as necessidades emocionais e psicológicas das crianças") e negligência física ("falha do cuidador para fornecer para uma criança necessidades físicas básicas") (Grassi-Oliveira et al., 2006; Segantredo et al., 2009). Segundo o proposto por Bernstein et al. (2003), indivíduos que apresentam escores de *Moderado-Severo* ou *Severo-Extremo*, em qualquer um dos subtipos, são considerados com estresse precoce. Neste sentido, indivíduos sem estresse precoce são aqueles que apresentam escores classificados como *Nenhum-Mínimo* ou *Leve-Moderado*, em todos os subtipos de estresse precoce (Bernstein et al., 1994; 1997; 2003; Carpenter et al., 2007). As classificações do CTQ estão descritas na tabela a seguir.

Tabela 1- Classificação dos subtipos de estresse precoce de acordo com a gravidade

Subtipos	Nenhum à Mínimo	Leve à Moderado	Moderado à Severo	Severo à Extremo
Abuso Emocional	5-8	9-12	13-15	≥ 16
Abuso Físico	5-7	8-9	10-12	≥ 13
Abuso Sexual	5	6-7	8-12	≥13
Negligência Emocional	5-9	10-14	15-17	≥18
Negligência Física	5-7	8-9	10-12	≥13

Traduzido e adaptado de Bernstein et al., 2003.

Em nosso estudo foi utilizado o Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ) traduzido e adaptado para o português por Grassi-Oliveira et al. em 2006 e validado para a população brasileira pelos mesmos autores em 2014 (Grassi-Oliveira et al., 2006; 2014). Vide instrumento em anexo C.

- **Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS)** (Montgomery e Asberg, 1979)

A Escala de Avaliação para depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) foi elaborada com base na *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (CPRS) de Asberg et al. (1978), que abrangia 65 itens. A partir desta escala os autores selecionaram inicialmente os 17 indicadores mais frequentes da gravidade da doença e, em sua versão final, chegaram aos dez itens mais significativos para indicar os sintomas do transtorno depressivo e os mais sensíveis às alterações. Sendo, portanto uma escala desenvolvida especialmente para medir mudanças clínicas no curso do tratamento, amplamente utilizada em ensaios com medicamentos antidepressivos (Montgomery e Asberg, 1979; Moreno e Moreno, 1998).

A escala contém dez itens contemplando fatores biológicos, cognitivos, afetivos e características comportamentais da depressão. Os itens: tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, sono reduzido, redução do apetite, dificuldades de concentração, sentir lassidão, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas foram empiricamente selecionadas para representar os sintomas nucleares da depressão. A avaliação do humor e dos sintomas vegetativos/somáticos representam, cada uma, 30% do total do escore da escala. Cada um dos itens da MADRS engloba quatro descrições das manifestações de sintomas e permite pontos intermediários, de modo que o escore de cada item varia de 0 a 6, com maior pontuação refletindo sintomas mais graves (Gabryelewicz et al., 2004). Essa característica da escala possibilita que o entrevistador possa fazer uma avaliação mais precisa da intensidade dos sintomas.

Em termos de validade de conteúdo, a MADRS abrange os sintomas da depressão, com exceção de retardo mental (Moreno e Moreno, 1998). Não foram definidos pelos autores os pontos de corte da MADRS para as diferentes gravidades. Entretanto, para a depressão grave, acredita-se que escores de 35 ou mais na MADRS corresponderiam a 28 pontos ou mais na HAM-D de 17 itens. Embora não exista um consenso para se definir remissão pela MADRS, sugere-se o que ponto de corte de 11 (ou 10) é comparável ao escore 7 na HAM-D. Embora muito utilizada em estudos no Brasil, assim como a HAM-D de 21 itens, a MADRS não possui estudos de validação para o português (Gorenstein e Moreno, 2011). Ver anexo D.

- **Inventário de Depressão de Beck II (Beck Depression Inventory – BDI-II)** (Beck et al., 1996)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi desenvolvido por Beck et al. (1961) para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos, sendo provavelmente a medida de

autoavaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica, tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países. Neste estudo utilizamos a versão mais recente do BDI, o Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) (Beck et al. 1996). Essa versão tem por objetivo conseguir uma maior aderência aos critérios diagnósticos para episódios de depressão maior, segundo o DSM-IV.

O BDI é um instrumento estruturado, composto de 21 categorias de sintomas e atitudes, que descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão. Cada item comporta quatro afirmações que variam quanto à intensidade (0 a 3), cabendo ao respondente indicar qual das quatro afirmações melhor descreve os seus sintomas. O escore final é obtido mediante o somatório dos 21 itens que compõem a escala (Giavoni et al., 2008). Em nosso estudo utilizamos o BDI-II traduzido e adaptado para o português por Gorenstein et al. (2011), tendo em conta os estudos de validação realizados por Gomes-Oliveira et al. (2012). Vide instrumento em anexo E.

- **Inventário de Ansiedade de Beck (Beck Anxiety Inventory - BAI)** (Beck et al., 1988a)

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é um instrumento de autoavaliação amplamente utilizado tanto na pesquisa como na clínica e foi desenvolvido para avaliar a severidade dos sintomas de ansiedade. Apresenta tanto validade ecológica quanto de construto. Serve como um complemento útil quando utilizado com o Inventário de Depressão, em pacientes com transtornos de humor e/ou ansiedade (Cunha, 2001; Marcolino et al., 2007).

O BAI é constituído por 21 itens que inclui os principais sintomas cognitivos, afetivos e fisiológicos de ansiedade, sendo de fácil e rápida administração, ela descreve sintomas comuns em quadros de ansiedade. Ao respondente é perguntado o quanto ele (a) foram incomodado por cada sintoma, durante a semana que passou, dentro de uma escala de 4 pontos, variando de 0 (não a todas) a 3 (severamente). Os itens somados resultam em escore total que pode variar de 0 a 63 (Cunha, 2001). Em nosso estudo foi utilizado o Inventário de Ansiedade de Beck traduzido e adaptado para o português por Cunha (2001), sendo sua versão original de Beck et al. (1988a). Vide instrumento em anexo F.

- **Escala de Desesperança de Beck (Beck Hopelessness Scale - BHS)** (Beck et al., 1974)

A Escala de Desesperança de Beck (BHS) é um instrumento estruturado de autoadministração, composto por afirmativas que avaliam o grau de desesperança do paciente

(mede atitudes negativas referentes ao futuro e seu grau de pessimismo). Demonstra resultados satisfatórios de fidedignidade e validade (Cunha, 2001).

A BHS tem sido utilizada como um indicador indireto do risco de suicídio em indivíduos deprimidos que fizeram tentativas de suicídio prévias. É uma escala dicotômica (certo e errado) e seus itens são pontuados em 0 ou 1, com um intervalo de pontuação de 0-20, onde a soma de seus itens individuais resulta em um escore total, a partir do qual se classifica a desesperança em nível mínimo, leve, moderado ou grave (Cunha, 2001). Em nosso estudo foi utilizada a Escala de Desesperança de Beck traduzida e adaptada para o português por Cunha (2001), sendo sua versão original de Beck et al. (1974). Vide instrumento em anexo G.

- **Escala de Ideação Suicida de Beck (Beck Scale for Suicide Ideation - BSI)** (Beck et al., 1988b)

A Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI) é um dos instrumentos de autoavaliação mais aprofundados para avaliação da gravidade da ideação suicida. Foi construída para abordar o tema do pensamento suicida em pacientes psiquiátricos ambulatoriais adultos. Apresenta recomendações para que o instrumento não sirva como fonte única ou completa de informações sobre o tema, também pelo fato de não identificar simulação, confusão ou mesmo distorção ou omissão de fatos importantes por parte do paciente (Cunha, 2001).

A BSI é composta por 21 itens pontuados em escala de 0 a 3, onde seu escore varia de 0-38, de forma que a pontuação total produz um escore de gravidade. Não existe um corte dicotômico para definição de alto risco, mas as contagens altas indicam um maior risco de ideação suicida e os itens individuais podem ser usados como subsídios para ideação suicida ativa, ideação suicida passiva e tentativas de suicídio anteriores. No entanto, é calculada apenas a soma dos pontos para os primeiros 19 itens, não possuindo ponto de corte. Em nosso estudo foi utilizada a Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI) traduzida e adaptada para o português por Cunha (2001), sendo sua versão original de Beck et al. (1988b). Vide instrumento em anexo H.

- **Escala de Impulsividade de Barratt (Barratt Impulsiveness Scale - BIS-11)** (Patton et al., 1995)

A Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) é um instrumento autoaplicativo, desenvolvida por Ernst Barratt, com o objetivo de avaliar as dimensões da impulsividade amplamente definida como o “agir sem pensar”. Tem mostrado adequada confiabilidade com demais escalas de quantificação de gravidade de sintomas psiquiátricos.

O instrumento BIS-11 é constituído por 30 itens e avalia a impulsividade em três subcategorias: atencional (8 questões), motora (10 questões) e por falta de planeamento (12 questões). É uma escala do tipo Likert de quatro pontos, a saber: 1= raramente ou nunca; 2= de vez em quando; 3= com frequência; 4= quase sempre/sempre. A pontuação da escala varia de 30 a 120 pontos, e altos escores indicam a presença de comportamentos impulsivos. 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 planeamento (Malloy-Diniz et al., 2010). Em nosso estudo foi utilizada a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) traduzida e adaptada para o português por Diemen et al. (2007), sendo sua versão original de Patton et al. (1995). Vide instrumento em anexo I.

- **Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg (Pittsburgh Sleep Quality Index– PSQI)** (Buysse et al., 1989)

O PSQI é um instrumento que permite avaliar a qualidade e a presença de distúrbios do sono apresentados durante o mês anterior a sua aplicação, diferenciando os indivíduos avaliados entre “bons” e “maus” dormidores (Buysse et al., 1989).

É composto por 19 questões de auto-avaliação e 5 questões que devem ser respondidas de acordo com a avaliação do parceiro ou colega de quarto. As 19 questões de autoavaliação são agrupadas em sete componentes: qualidade subjetiva, latência, duração, distúrbios, eficiência habitual do sono, uso de medicação para dormir e alteração das atividades diárias e são pontuadas em uma escala que varia de 0 a 3 pontos. A soma total destes sete componentes tem como resultado um escore global que pode variar de 0 a 21 pontos, onde escores > que 5 sugerem distúrbio significativo do sono. Além disso, quanto maior os escores pior a qualidade do sono. As últimas 5 questões apresentadas neste questionário são utilizadas na prática clínica apenas como informativo e não são quantificadas na pontuação final do PSQI (Buysse et al., 1989; Bertolazi et al., 2011). Em nosso estudo foi utilizado o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg validado para o português por Bertolazi et al. (2011), sendo sua versão original de Buysse et al. (1989). Vide instrumento em anexo J.

3.4.3. Avaliação Endócrina

Uma semana após a avaliação clínica, foi aplicado o protocolo de coleta endócrina com duração de 10 dias, seguidos as medicações e o placebo acrescidos de 2 dias de intervalo entre a administração de uma droga e outra, cego por parte dos controles e pacientes. A secreção do

cortisol salivar e dos demais hormônios plasmáticos (ACTH, cortisol, prolactina e DHEA-S) foi avaliada em todos os sujeitos, após terem tomado no dia anterior às 22h: uma cápsula de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona, conforme descrito na tabela 2. As cápsulas, previamente identificadas de acordo com o dia previsto de administração, foram fornecidas aos pacientes e controles. A falta de randomização é um limite neste delineamento; no entanto a fludrocortisona e a prednisolona tem uma meia-vida muito mais curta quando comparada com a dexametasona; não se detectando níveis plasmáticos de prednisolona após 20 horas da sua administração (Pariante et al., 2002), que nos permite padronizar os intervalos entre os desafios endócrinos em 72 horas, diminuindo a possibilidade de variabilidade dos hormônios entre os diferentes desafios no mesmo indivíduo (Juruena et al., 2006).

Tabela 2- Procedimentos do protocolo endócrino

	Manhã		Noite	
Dia	Hora	Procedimento	Hora	Procedimento
1°			22:00	Coleta de saliva + ingestão de placebo
2°	Ao acordar 9:00	Coleta de saliva* Coleta de saliva + plasma**		
5°			22:00	Coleta de saliva + Ingestão de fludrocortisona (0.5 mg)
6°	Ao acordar 9:00	Coleta de saliva* Coleta de saliva + plasma**		
9°			22:00	Coleta de saliva + Ingestão de prednisolona (5 mg)
10°	Ao acordar 9:00	Coleta de saliva* Coleta de saliva + plasma**		
13°			22:00	Coleta de saliva + Ingestão de dexametasona (0.5mg)
14°	Ao acordar 9:00	Coleta de saliva* Coleta de saliva + plasma**		
17°			22:00	Coleta de saliva + Ingestão de espironolactona (400mg)
18°	Ao acordar 9:00	Coleta de saliva* Coleta de saliva + plasma**		

Nota: * para dosagem de cortisol salivar foram realizadas 3 coletas: ao acordar (tempo 0), 30 minutos (tempo 30) e 60 minutos (tempo 60) após acordar, nos dias seguintes aos desafios; ** para dosagem de ACTH, cortisol, prolactina e DHEA-S.

Para a realização do protocolo de coleta endócrina, os participantes receberam em cada coleta 1 kit contendo: uma cápsula, quatro tubos de Salivettes® identificados para a coleta de cada uma das amostras de saliva, um folheto explicativo com instruções de coleta (apêndice

C) e uma folha de registro das coletas (apêndice D). 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 intercorrências, tais como quebra de jejum e eventos inesperados que causassem alterações emocionais intensas.

As amostras de saliva foram coletadas através de um procedimento simples, não invasivo e livre de estresse, utilizando-se Salivettes® (Sarstedt, Alemanha). Os tubos de Salivettes® são compostos por dois tubos plásticos justapostos contendo um bastão de algodão estéril capaz de absorver saliva. Segundo especialistas da área, o método de análises do cortisol salivar, além de não ser um método invasivo, permite analisar o hormônio na sua forma livre, apresenta ótima correlação com o cortisol plasmático e dispensa a necessidade de ambiente hospitalar e pessoal técnico treinado para a realização da coleta (Castro e Moreira, 2003; Hellhammer et al. 2009). Para a coleta dos Salivettes®, os participantes foram orientados a colocar o algodão do Salivette® na boca e movê-lo por mais ou menos 1 minuto com sua língua, até a saturação do algodão com a saliva, retornando ao frasco do Salivette® e armazenando em temperatura ambiente.

Os indivíduos foram orientados a coletarem o primeiro Salivette® às 22h após a administração das medicações ou do placebo. Foram dadas instruções aos participantes de não ingerir alimentos e líquidos (exceto água), fumar e escovar os dentes durante o período 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. Novas amostras de saliva foram coletadas ao acordar (tempo 0) antes de sair da cama, 30 e 60 minutos após acordar, podendo o participante deambular neste período, e às 9h antes da coleta plasmática. Por fim, foi realizada uma coleta sanguínea às 9h para a dosagem dos hormônios plasmáticos (ACTH, cortisol, prolactina e DHEA-S).

Após as coletas, as amostras salivares e plasmáticas foram centrifugadas a 3000 rotações por minuto (rpm), a uma temperatura de 4 °C, durante 10 minutos e posteriormente armazenadas a -20°C para serem dosadas no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP.

Para o protocolo de avaliação endócrina foram avaliados no estudo 75 sujeitos. Destes 75 sujeitos, após a administração de placebo, 47 pacientes depressivos e 28 controles completaram o protocolo de coleta salivar e 43 pacientes depressivos e 28 controles completaram o protocolo de coleta plasmática. Após fludrocortisona, 39 pacientes depressivos e 27 controles completaram o protocolo de coleta salivar e plasmática. Após a prednisolona e a dexametasona, 37 pacientes depressivos e 26 controles completaram os protocolos de coleta

salivar e plasmática e após a espironolactona, 28 pacientes depressivos e 26 controles realizaram as coletas de saliva e plasma. Dos 75 sujeitos, 52 deles (26 pacientes depressivos e 26 controles) realizaram o protocolo endócrino completo (salivar e plasmático) após todos os 5 desafios. Na figura 6 abaixo está representado o fluxograma de participação no estudo dos pacientes depressivos e controles após os desafios.

Figura 6: Fluxograma de participação dos pacientes depressivos e controles nos protocolos de coleta salivar e plasmática do estudo, após cada desafio.

As medidas hormonais utilizadas na avaliação endócrina do estudo estão detalhadas a seguir.

3.4.4. Medidas Hormonais

- **ACTH Plasmático**

O ACTH plasmático foi dosado pelo método de quimioluminescência através do kit Immulite 2000® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Inglaterra, Reino Unido). O ensaio foi realizado de acordo com as instruções de uso do fabricante do kit. A sensibilidade do ensaio foi de 5 pg/ml e os coeficientes de variação intra e entre-ensaios foram: 8.0% e 10.0%, respectivamente. Os valores do ACTH fornecidos pelo laboratório foram expressos em picogramas por mililitro (pg/mL). Para facilitar a comparação com outros estudos da literatura, no nosso estudo os valores foram convertidos para picomol por litro (pmol/L),

multiplicando-se o valor inicial do ACTH em pg/mL por 0.2202, conforme orientação contida no manual de instrução do kit.

- **Prolactina Plasmática**

A prolactina plasmática foi dosada pelo método de quimioluminescência através do kit Immulite 2000® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Inglaterra, Reino Unido). O ensaio foi realizado de acordo com as instruções de uso do fabricante do kit. A sensibilidade do ensaio foi de 0.5 ng/ml e os coeficientes de variação intra e entre-ensaios foram: 3.3% e 7.86%, respectivamente. Os valores da prolactina foram fornecidos em nanogramas por mililitro (ng/mL) pelo laboratório. Em nosso estudo os valores iniciais da prolactina expressos em ng/mL, foram convertidos para picomol por litro (pmol/L), após multiplicação por 43.478.

- **DHEA-S Plasmático**

O DHEA-S plasmático foi analisado através da técnica de radioimunoensaio (RIA) padronizada no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP (Moreira et al., 1988). A sensibilidade do ensaio foi de 3.9 µg/dL e os coeficientes de variação intra e entre-ensaios foram: 5.5% e 10.0%, respectivamente. Os valores do DHEA-S foram fornecidos em micrograma por decilitro (µg/dL) pelo laboratório. Em nosso estudo, os valores iniciais expressos em µg/dL, foram convertidos para nanomol por litro (nmol/L), após multiplicação por 26.0.

- **Cortisol Salivar e Plasmático**

O cortisol plasmático foi analisado através da técnica de radioimunoensaio (RIA) padronizada no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP. Para a dosagem do cortisol salivar foi utilizada a mesma técnica de RIA utilizada para a análise do cortisol plasmático, porém sem extração com etanol (Santiago et al., 1996; Castro e Moreira, 2003).

A sensibilidade dos ensaios e os coeficientes de variação intra e entre-ensaios foram: 60.0 ng/dL, 2.1% e 9.3%, para o cortisol salivar e 1.2 µg/dL, 2.8% e 10.4%, para o cortisol plasmático. As concentrações do cortisol salivar fornecidas pelo laboratório foram expressas em nanogramas por decilitro (ng/dL). No nosso estudo, para facilitar a comparação com outros estudos da literatura, os valores do cortisol salivar foram transformados para nanomol por litro (nmol/L), após multiplicação dos valores iniciais em ng/dL por 0.028. As concentrações do cortisol plasmático fornecidas pelo laboratório foram expressas em

micrograma por decilitro ($\mu\text{g/dL}$) e convertidas para nanomol por litro (nmol/L), após multiplicação por 27.59.

3.5. Aspectos Éticos

O presente estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A) tiveram a aprovação no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMRP-USP no dia 8 de fevereiro de 2012, de acordo com o Processo HCRP no. 14324/2011 (apêndice E).

Os pacientes e os controles saudáveis que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra foram convidados voluntariamente a participar do estudo, sendo assegurado que a não adesão não traria nenhum tipo de prejuízo para a continuidade do seu tratamento na instituição, bem como, haveria total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, deixando de participar do estudo. Para todos os participantes foi lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo, sendo aceitos os que assinaram o TCLE. A todos foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos quanto a qualquer dúvida que surgisse no transcorrer do procedimento e informação atualizada sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas foram mantidas sob caráter confidencial, respeitando os parâmetros éticos para investigações envolvendo seres humanos, especialmente a Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A pesquisa não envolveu procedimentos de riscos. A literatura aponta que estudos realizados em serviços de emergência em hospitais gerais e em serviços de saúde mental, que investigam a violência intrafamiliar, têm demonstrado não haver riscos ou prejuízos aos pacientes quando questionados sobre histórico de violência (Padovani et al., 2008; Deslandes et al., 2000). Além disso, diversos estudos têm demonstrado que o histórico de violência familiar raramente é analisado no processo de avaliação do paciente, sugerindo a relevância do questionamento histórico deste evento em serviços de saúde mental, como processo de questionamento para aumentar o número de casos identificados (Padovani et al., 2008). Relacionado aos medicamentos utilizados no estudo, não existem relatos de efeitos colaterais significativos, sendo muito seguros, especialmente nas doses usadas em única administração. Em geral, quando os efeitos colaterais apareceram, eles ocorrem após o uso contínuo por várias semanas e neste estudo utilizamos doses únicas. Em nossa experiência anterior

utilizando estes mesmos medicamentos, nestas mesmas doses, não foram observados relatos de efeitos colaterais (Jurueña et al., 2006; 2009; Baes, 2012; Baes et al., 2014).

3.6. Análise Estatística

As análises dos dados obtidos no presente estudo foram realizadas através do aplicativo SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, versão 20.0). Foram utilizadas estatísticas descritivas como frequência simples, porcentagens, médias e erro padrão da média ($\pm epm$) para análise das características sócio-demográficas e clínicas das amostras estudadas, bem como para os escores dos instrumentos de avaliação psiquiátrica e para as medidas hormonais. Devido a grande variabilidade encontrada entre as médias e erros padrões das medidas hormonais, optamos por fazer transformação logarítmica ($\log_{10}$) para a normalização destes dados.

Os valores do cortisol salivar também foram calculados por meio da Área Sob a Curva em relação ao zero ou base (AUCg), da resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) e do ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC). Para o cálculo da Área Sob a Curva (AUC₀₋₃₀₋₆₀) entre as medidas do cortisol salivar nos tempos ao acordar (0 min), 30 minutos e 60 minutos após acordar, utilizamos o método trapezoidal descrito por Pruessner et al. (2003), que considera a distância entre as medidas individuais umas das outras e em relação a base. Conforme demonstrado na figura abaixo:

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

Figura 7: Fórmula para o cálculo da Área Sob a Curva (AUCg). Nota: *m*: medidas individuais; *t*: tempo de intervalo entre as medidas. Adaptado de Pruessner et al., 2003.

Para as análises da CAR, nós consideramos presente a resposta do cortisol salivar ao acordar, quando houve um incremento maior de 50% nas concentrações de cortisol salivar em relação ao cortisol basal no tempo zero (0 minuto) durante a primeira hora após o acordar matinal (Pruessner et al., 1997; Edwards et al., 2001; Ruiz Roa et al., 2013; Stalder et al., 2016). Para avaliar a CAR foram calculados também dois índices auxiliares: o incremento absoluto das concentrações de cortisol salivar (CS) durante a primeira hora após o acordar (AINC= [CS pico (valor máximo observado em qualquer tempo (30 min ou 60 min)) - CS basal (0 min)]) e o respectivo incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar (CARi%= [CS pico - CS basal (0 min)]/CS basal (0 min)*100).

O ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) foi considerado presente quando as concentrações de cortisol salivar às 22h do dia anterior foram inferiores a 83.5% dos

valores do cortisol da manhã (9h) para cada indivíduo (Castro et al., 1999; Ruiz Roa, 2012). Para avaliar e comparar o RC da secreção de cortisol salivar na nossa amostra foram calculados também dois índices auxiliares: a redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC ($RC_{abr} = [CS\ 22h - CS\ 9h]$) e a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC ($RCr\% = [CS\ 22h - CS\ 9h]/CS\ 9h * 100$).

A comparação dos dados não paramétricos entre os grupos foi realizada através do teste do qui-quadrado (χ^2), com correção de Bonferroni quando necessário. Para os dados paramétricos utilizamos o teste *t* de Student independente para comparações entre os grupos e o teste de análise de variância (ANOVA) de dois fatores para a comparação entre grupo e gênero. Para a comparação das medidas hormonais entre os grupos (paciente depressivo vs controles e paciente depressivo com EP vs paciente depressivo sem EP) após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas de efeito misto. O teste de análise de variância de medidas repetidas também foi utilizado para as comparações dos níveis de cortisol salivar entre os tempos 22h do dia anterior, ao acordar (0 min), 30 e 60 minutos após acordar entre os grupos após os 5 desafios.

Por fim, para as correlações entre as medidas hormonais e a gravidade da sintomatologia psiquiátrica e entre o DHEA-S e a idade dos sujeitos, utilizamos o coeficiente de correlação de *Pearson*. Vide na tabela 3 abaixo a classificação para os graus de coeficiente de correlação de *Pearson* proposta por Dancey e Reidy (2006), utilizadas neste estudo.

Tabela 3- Categoria da intensidade de correlação para os valores de *r*

Intensidade da correlação	<i>r</i>
Perfeito	1
Forte	0.7 a 0.9
Moderado	0.4 a 0.6
Fraco	0.1 a 0.3
Zero	0
Nota: <i>r</i> : coeficiente de correlação de Pearson	

Foram consideradas significativas as diferenças com valores de $p < 0.05$.

4 - RESULTADOS

4.1. Resultados da Avaliação Clínica

4.1.1. Caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra geral

Nossa amostra para a avaliação clínica foi composta por 75 indivíduos, 47 pacientes com episódio atual depressivo, em acompanhamento no HC da FMRP/USP e 28 controles saudáveis da comunidade. Na tabela a seguir estão demonstradas as características sócio-demográficas da amostra geral:

Tabela 4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles

<i>N=75 (100%)</i>				
	Pacientes Depressivos (n=47)	Controles (n=28)	Estatística	P
Gênero, n (%)			X^2 (d.f.)=2.82 (1.0)	0.08
Feminino	37 (78.7)	17 (60.7)		
Masculino	10 (21.3)	11 (39.3)		
Idade, anos ($\pm$epm)	36.7 ($\pm$ 1.5)	33.5 ($\pm$ 1.9)	t (d.f.)=1.31 (73.0)	0.19
IMC, Kg/m² ($\pm$epm)	28.1 ($\pm$ 1.2)	25.7 ($\pm$ 0.9)	t (d.f.)=1.60 (66.5)	0.11
Cor, n (%)			X^2 (d.f.)=1.31 (3.0)	0.72
Branco (a)	27 (57.4)	18 (64.3)		
Pardo (a)	17 (36.2)	8 (28.6)		
Negro (a)	2 (4.3)	2 (7.1)		
Amarelo (a)	1 (2.1)	0 (0.0)		
Escolaridade, n (%)			X^2 (d.f.)=11.60 (4.0)	0.02
EFI	8 (17.0)	0 (0.0)		
EFC	4 (8.5)	0 (0.0)		
EMI	0 (0.0)	0 (0.0)		
EMC	14 (29.8)	9 (32.1)		
ESI	8 (17.0)	3 (10.7)		
ESC	13 (27.7)	16 (57.1)		<0.05
Religião, n (%)	37 (78.7)	23 (82.1)	X^2 (d.f.)=0.13 (1.0)	0.48
Estado civil, n (%)			X^2 (d.f.)=5.40 (3.0)	0.14
Solteiro (a)	16 (34.0)	17 (60.7)		
Casado (a)/Amasiado (a)	18 (38.3)	7 (25.0)		
Separado (a)/Divorciado (a)/	12 (25.5)	4 (14.3)		
Desquitado (a)				
Viúvos (a)	1 (2.1)	0 (0.0)		
Tabagismo, n (%)	8 (17.0)	2 (7.1)	X^2 (d.f.)=1.48 (1.0)	0.19
Etilismo, n (%)	4 (8.5)	0 (0.0)	X^2 (d.f.)=2.51 (1.0)	0.15
Uso de drogas ilícitas, n (%)	1 (2.1)	0 (0.0)	X^2 (d.f.)=0.60 (1.0)	0.63
Doenças clínicas, n (%)	29 (61.7)	9 (32.1)	X^2 (d.f.)=6.14 (1.0)	0.01
Diagnóstico, n (%)			-	-
Depressão Unipolar	34 (72.3)	0 (100)		
Depressão Bipolar	13 (27.7)	0 (100)		

Cont. Tabela 4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles

N=75 (100%)				
	Pacientes Depressivos (n=47)	Controles (n=28)	Estatística	P
Medicações psiquiátricas, n (%)			-	-
ISRS	29 (69.2)	0 (100)		
ADT	10 (21.3)	0 (100)		
Outros AD	13 (27.7)	0 (100)		
Antipsicótico	23 (48.9)	0 (100)		
Estabilizador do Humor	18 (38.3)	0 (100)		
Benzodiazepínico	28 (59.6)	0 (100)		
Nº de medicações psiquiátricas, média (±epm)	2.6 (±0.1)	0 (100)		
Tentativas de suicídio, n (%)	32 (68.1)	0 (100)	-	-
Estresse Precoce, n (%)	33 (70.2)	0 (100)	-	-
Tratamento psiquiátrico prévio, n (%)	42 (89.4)	0 (100)	-	-
Intreinação psiquiátrica prévia, n (%)	22 (46.8)	0 (100)	-	-
Hist. familiar de transtorno psiquiátrico, n (%)	40 (85.1)	3 (10.7)	X^2 (d.f.)=39.69 (1.0)	<0.001
N=54 (100%)				
Menopausa, n (%)	10 (27.0)	2 (11.8)	X^2 (d.f.)=1.57 (1.0)	0.18
TRH, n (%)	1 (2.7)	0 (0.0)	X^2 (d.f.)=0.47 (1.0)	0.68
ACO, n (%)	15 (40.5)	6 (35.3)	X^2 (d.f.)=0.13 (1.0)	0.48

Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; EFI: Ensino Fundamental Incompleto; EFC: Ensino Fundamental Completo; EMI: Ensino Médio Incompleto; EMC: Ensino Médio Completo; ESI: Ensino Superior Incompleto; ESC: Ensino Superior Completo; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; ADT: Antidepressivo Triciclíco; AD: Antidepressivo; Nº: Número; Hist.: Histórico; TRH: Terapia de Reposição Hormonal; ACO: Anticoncepcional Oral; *epm*: erro da média.

Na nossa amostra, encontramos um predomínio de mulheres no grupo de pacientes depressivos, enquanto no grupo de controles a distribuição entre homens e mulheres foi semelhante, porém não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao gênero ($p=0.08$). Os grupos não diferiram em relação à idade ($p=0.19$), sendo a idade média dos pacientes de 36.7 (± 1.5) e dos controles de 33.5 (± 1.9) e também foram homogêneos com relação ao índice de massa corporal (IMC) ($p=0.11$), sendo o valor médio dos pacientes de 28.1 Kg/m² (± 1.2) e dos controles de 25.7 Kg/m² (± 0.9).

Com relação à cor, encontramos um predomínio da cor branca em ambos os grupos ($p=0.72$), já com relação à escolaridade encontramos diferença significativa entre os grupos ($p=0.02$). No grupo de pacientes encontramos uma distribuição mais homogênea entre os níveis de escolaridade, enquanto que nos controles encontramos um predomínio de indivíduos com ensino superior completo ($p<0.05$ após correção de Bonferroni). No que se refere à

religião ($p=0.48$) e o estado civil ($p=0.14$), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Na avaliação da história clínica, em ambos os grupos, a maioria dos pacientes e controles não eram tabagistas ($p=0.19$), nem etilistas ($p=0.15$) e nem usuários (as) de drogas ilícitas ($p=0.63$). No que se refere à história de doenças clínicas pessoais, entre os pacientes depressivos, encontramos um maior número de pacientes com doença clínica do que entre os controles ($p=0.01$).

Segundo os dados demonstram na tabela acima, a amostra de pacientes foi composta predominantemente por indivíduos com diagnóstico de Depressão unipolar (72.3%). Todos os pacientes estavam em uso de medicação psiquiátrica, 69.2% faziam uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), 21.3% de antidepressivos tricíclicos (ADT), 27.7% de outros antidepressivos (Bupropiona, Mirtazapina, Trazodona e Venlafaxina), 48.9% de antipsicóticos (típicos e atípicos), 38.3% de estabilizadores do humor (Carbonato de lítio, Carbamazepina, Ácido valproico, Lamotrigina e Topiramato) e 59.6% de benzodiazepínicos. Sendo que a média de medicações psiquiátricas utilizadas pelos pacientes foi de 2.6 (± 0.1), ou seja, a maioria dos pacientes fazia uso de duas ou três medicações psicotrópicas. Ainda, dos 47 pacientes avaliados, 68.1% deles tiveram tentativas de suicídio prévias, 70.3% apresentavam história de estresse precoce, 89.4% tinham história de tratamento psiquiátrico prévio e quase metade deles (46.8%) tinham internação psiquiátrica prévia. Já o grupo controle foi composto por indivíduos que não possuíam diagnóstico de doenças psiquiátricas atuais ou prévias, não eram usuários de medicações psicotrópicas, não tinham história prévia de tentativa de suicídio e nem de estresse precoce.

Com relação à história familiar de transtornos psiquiátricos, a maioria dos pacientes depressivos (85.1%) tinha história familiar positiva comparado aos controles ($p<0.001$). Por fim, com relação à presença de menopausa ($p=0.18$), o uso de terapia de reposição hormonal ($p=0.68$) e o uso de anticoncepcional ($p=0.48$), entre as mulheres não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Na tabela 5 abaixo estão descritos os dados clínicos de avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica entre os pacientes depressivos e os controles.

Tabela 5- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles

N=75 (100%)				
	Pacientes Depressivos (n=47)	Controles (n=28)	t (d.f.)	P
GRID-HAM-D₂₁, média ($\pm$epm)	27.0 ($\pm$ 0.9)	1.9 ($\pm$ 0.3)	25.88 (53.5)	<0.001
MADRS, média ($\pm$epm)	30.5 ($\pm$ 1.2)	1.4 ($\pm$ 0.3)	22.90 (54.0)	<0.001
BDI-II, média ($\pm$epm)	40.3 ($\pm$ 1.6)	1.9 ($\pm$ 0.3)	23.28 (50.6)	<0.001
BAI, média ($\pm$epm)	32.7 ($\pm$ 1.9)	2.5 ($\pm$ 0.3)	18.40 (51.1)	<0.001
BHS, média ($\pm$epm)	13.1 ($\pm$ 0.7)	1.4 ($\pm$ 0.2)	14.82 (53.8)	<0.001
BSI, média ($\pm$epm)	15.7 ($\pm$ 1.3)	0.0 ($\pm$ 0.0)	12.08 (46.0)	<0.001
BIS-11, média ($\pm$epm)	76.1 ($\pm$ 1.4)	58.1 ($\pm$ 1.6)	7.87 (73.0)	<0.001
PSQI total, média ($\pm$epm)	12.9 ($\pm$ 0.4)	4.1 ($\pm$ 0.3)	14.45 (43.0)	<0.001

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; *epm*: erro da média.

Na avaliação da sintomatologia psiquiátrica, como esperado foram encontradas diferenças significativas em todas às escalas de quantificação de gravidade entre os grupos. Os pacientes depressivos apresentaram escores significativamente maiores nas escalas de avaliação dos sintomas depressivos (GRID-HAM-D₂₁: $p<0.001$; MADRS: $p<0.001$; BDI-II: $p<0.001$), ansiosos (BAI: $p<0.001$), de desesperança (BHS: $p<0.001$), de ideação suicida (BSI: $p<0.001$), de impulsividade (BIS-11: $p<0.001$) e de qualidade do sono (PSQI: $p<0.001$) do que os controles.

4.1.2. Caracterização da amostra de acordo com o estresse precoce

Os pacientes e controles foram avaliados quanto à presença ou ausência de estresse precoce através do Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ). Na tabela 6 está descrito a distribuição dos pacientes e dos controles de acordo com as classificações de gravidade do estresse precoce na amostra.

Tabela 6- Classificação da gravidade do estresse precoce entre pacientes depressivos e controles de acordo com os subtipos

	SUBTIPOS	Não à mínimo	Leve à moderado	Moderado à severo	Severo à extremo
Controles n=28 (100%)	Abuso Emocional	27 (96.4)	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Físico	26 (92.9)	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Sexual	28 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Emocional	23 (82.1)	5 (17.9)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Física	26 (92.9)	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)
Pacientes sem estresse precoce n=14 (100%)	Abuso Emocional	5 (35.7)	9 (64.3)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Físico	12 (85.7)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Sexual	13 (92.9)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Emocional	8 (57.1)	6 (42.9)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Física	11 (78.6)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)
Pacientes com estresse precoce n=33 (100%)	Abuso Emocional	2 (6.1)	2 (6.1)	7 (21.2)	22 (66.7)
	Abuso Físico	7 (21.2)	7 (21.2)	3 (9.1)	16 (48.5)
	Abuso Sexual	16 (48.5)	3 (9.1)	4 (12.1)	10 (30.3)
	Negligência Emocional	3 (9.1)	7 (21.2)	7 (21.2)	16 (48.5)
	Negligência Física	9 (27.3)	3 (9.1)	8 (24.2)	13 (39.4)

Nota: Com estresse precoce: escores classificados como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo* no CTQ; sem estresse precoce: escores classificados como *Não-Mínimo* e *Leve-Moderado* no CTQ.

Conforme demonstrado na tabela, dos 47 pacientes depressivos avaliados, 33 (70.2%) apresentavam estresse precoce comparados a 14 pacientes (29.8%) que não tinham história de estresse precoce. É importante enfatizar que, embora a maioria dos pacientes avaliados na amostra foi classificada como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo*, há também um número expressivo de pacientes que sofreram algum tipo de trauma classificados como *Não-Mínimo* e *Leve-Moderado*, mas que não foram considerados, segundo a literatura da área, com estresse precoce. Dos 33 pacientes com estresse precoce, 87.8% deles sofreram abuso emocional, 69.7% negligência emocional, 63.6% negligência física, 57.5% abuso físico e 42.4% abuso sexual.

Na tabela abaixo são demonstradas as diferenças entre os grupos com relação aos escores do CTQ total e os subtipos de estresse precoce.

Tabela 7- Comparação da gravidade do estresse precoce e dos seus subtipos de acordo com os escores do CTQ entre os grupos

	N=75 (100%)				
	Pacientes Depressivos		Controles	F (d.f.)	P
	Com Estresse Precoce (n=33)	Sem Estresse Precoce (n=14)	(n=28)		
CTQ total, média ($\pm epm$)	67.3 (± 3.1) ^{#¶}	35.8 (± 1.1)	30.0 (± 0.9)	76.03 (2.0)	<0.001
Abuso Emocional	17.3 (± 0.8) ^{#¶}	9.5 (± 0.5) [§]	6.7 (± 0.3)	73.00 (2.0)	<0.001
Abuso Físico	12.7 (± 1.0) ^{#¶}	5.7 (± 0.3)	5.8 (± 0.2)	27.54 (2.0)	<0.001
Abuso Sexual	9.7 (± 1.1) ^{‡¶}	5.0 (± 0.0)	5.0 (± 0.0)	11.49 (2.0)	<0.001
Negligência Emocional	16.1 (± 0.8) ^{#¶}	9.4 (± 0.8)	7.0 (± 0.5)	44.51 (2.0)	<0.001
Negligência Física	11.3 (± 0.7) ^{#¶}	6.0 (± 0.4)	5.5 (± 0.2)	31.68 (2.0)	<0.001

Nota: CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; epm: erro da média; ANOVA seguido de pós-teste de Tukey; [#]p<0.001 entre pacientes com EP vs sem EP; [‡]p=0.003 entre pacientes com EP vs sem EP; [¶]p<0.001 entre pacientes com EP vs controles; [§]p=0.05 entre pacientes sem EP vs controles.

Com relação à avaliação da gravidade do estresse precoce, foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos no que se refere à pontuação do CTQ total ($p<0.001$). Na amostra avaliada, os pacientes com EP apresentaram escores totais do CTQ significativamente maiores quando comparados aos pacientes sem EP ($p<0.001$) e ao grupo controle ($p<0.001$), enquanto que entre o grupo de pacientes sem EP e o grupo controle os escores médios foram semelhantes ($p=0.34$). Foram encontradas também diferenças significativas entre os grupos em todos os subtipos de estresse precoce: abuso emocional (AE: $p<0.001$); abuso físico (AF: $p<0.001$); abuso sexual (AS: $p<0.001$); negligência emocional (NE: $p<0.001$); negligência física (NF: $p<0.001$). Após a aplicação do pós-teste de Tukey, os pacientes com EP diferiram significativamente dos pacientes sem EP (AE: $p<0.001$; AF: $p=0.001$; AS: $p=0.003$; NE: $p<0.001$; NF: $p<0.001$) e dos controles (AE: $p<0.001$; AF: $p<0.001$; AS: $p<0.001$; NE: $p<0.001$; NF: $p<0.001$) com relação aos escores de todos os subtipos de estresse precoce. Os pacientes sem EP e os controles diferiram apenas com relação ao abuso emocional ($p=0.05$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes sem EP e os controles nos demais subtipos de estresse precoce (AF: $p=0.99$; AS: $p=0.99$; NE: $p=0.14$; NF: $p=0.83$).

As características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes dos com e sem estresse precoce estão descritas na tabela 8.

Tabela 8- Características sociodemográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce

<i>N</i> =47 (100%)				
	Pacientes Depressivos		Estatística	<i>P</i>
	Com Estresse Precoce (<i>n</i>=33)	Sem Estresse Precoce (<i>n</i>=14)		
Gênero, <i>n</i> (%)			X^2 (d.f.)=0.58 (1.0)	0.36
Feminino	25 (75.8)	12 (85.7)		
Masculino	8 (24.2)	2 (14.3)		
Idade, anos ($\pm epm$)	36.5 (± 1.8)	37.3 (± 3.1)	t (d.f.)=-0.21 (45.0)	0.83
IMC, Kg/m² ($\pm epm$)	28.6 (± 1.4)	27.1 (± 2.3)	t (d.f.)=0.56 (45.0)	0.57
Cor, <i>n</i> (%)			X^2 (d.f.)=6.68 (3.0)	0.08
Branco (a)	15 (45.5)	12 (85.7)		
Pardo (a)	15 (45.5)	2 (14.3)		
Negro (a)	2 (6.1)	0 (0.0)		
Amarelo (a)	1 (3.0)	0 (0.0)		
Escolaridade, <i>n</i> (%)			X^2 (d.f.)=9.15 (4.0)	0.06
EFI	6 (18.2)	2 (14.3)		
EFC	3 (9.1)	1 (7.1)		
EMI	0 (0.0)	0 (0.0)		
EMC	12 (36.4)	2 (14.3)		
ESI	7 (21.2)	1 (7.1)		
ESC	5 (15.2)	8 (57.1)		
Religião, <i>n</i> (%)	24 (72.7)	13 (92.9)	X^2 (d.f.)=2.38 (1.0)	0.12
Estado civil, <i>n</i> (%)			X^2 (d.f.)=3.43 (3.0)	0.33
Solteiro (a)	10 (30.3)	6 (42.9)		
Casado (a)/Amasiado (a)	14 (42.4)	4 (28.6)		
Separado (a)/Divorciado (a)/	9 (27.3)	3 (21.4)		
Desquitado (a)				
Viúvos (a)	0 (0.0)	1 (7.1)		
Tabagismo, <i>n</i> (%)	5 (15.2)	3 (21.4)	X^2 (d.f.)=0.27 (1.0)	0.44
Etilismo, <i>n</i> (%)	3 (9.1)	1 (7.1)	X^2 (d.f.)=0.05 (1.0)	0.66
Uso de drogas ilícitas, <i>n</i> (%)	1 (3.0)	0 (0.0)	X^2 (d.f.)=0.43 (1.0)	0.70
Doenças clínicas, <i>n</i> (%)	20 (60.6)	9 (64.3)	X^2 (d.f.)=0.05 (1.0)	0.54
Diagnóstico, <i>n</i> (%)			X^2 (d.f.)=0.008 (1.0)	0.59
Depressão Unipolar	24 (72.7)	10 (71.4)		
Depressão Bipolar	9 (24.3)	4 (28.6)		
Medicações psiquiátricas, <i>n</i> (%)				
ISRS	21 (63.6)	8 (57.1)	X^2 (d.f.)=0.17 (1.0)	0.46
ADT	7 (21.2)	3 (21.4)	X^2 (d.f.)=0.00 (1.0)	0.63
Outros AD	8 (24.2)	5 (35.7)	X^2 (d.f.)=0.64 (1.0)	0.32
Antipsicótico	15 (45.5)	8 (57.1)	X^2 (d.f.)=0.53 (1.0)	0.34
Estabilizador do Humor	10 (30.3)	8 (57.1)	X^2 (d.f.)=2.99 (1.0)	0.08
Benzodiazepínico	22 (66.7)	6 (42.9)	X^2 (d.f.)=2.31 (1.0)	0.11
Nº de medicações psiquiátricas, média	2.6 (± 0.1)	2.8 (0.3)	t (d.f.)=-1.08 (45.0)	0.28

($\pm epm$)

Cont. Tabela 8- Características sociodemográficas e clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce

N=47 (100%)				
	Pacientes Depressivos		Estatística	P
	Com Estresse Precoce (n=33)	Sem Estresse Precoce (n=14)		
<i>Tentativas de suicídio, n (%)</i>	23 (69.7)	9 (64.3)	X^2 (d.f.)=0.13 (1.0)	0.48
<i>Tratamento psiquiátrico prévio, n (%)</i>	28 (84.8)	14 (100)	X^2 (d.f.)=2.37 (1.0)	0.15
<i>Intrenação psiquiátrica prévia, n (%)</i>	12 (36.4)	10 (71.4)	X^2 (d.f.)=4.85 (1.0)	0.03
<i>Hist. familiar de transtorno psiquiátrico, n (%)</i>	29 (87.9)	11 (78.6)	X^2 (d.f.)=0.67 (1.0)	0.34
N=37 (100%)				
<i>Menopausa, n (%)</i>	6 (24.0)	4 (33.3)	X^2 (d.f.)=0.35 (1.0)	0.41
<i>TRH, n (%)</i>	1 (4.0)	0 (0.0)	X^2 (d.f.)=0.49 (1.0)	0.67
<i>ACO, n (%)</i>	8 (32.0)	7 (58.3)	X^2 (d.f.)=2.33 (1.0)	0.12

Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; EFI: Ensino Fundamental Incompleto; EFC: Ensino Fundamental Completo; EMI: Ensino Médio Incompleto; EMC: Ensino Médio Completo; ESI: Ensino Superior Incompleto; ESC: Ensino Superior Completo; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; ADT: Antidepressivo Tricíclico; AD: Antidepressivo; N°: Número; Hist.: Histórico; TRH: Terapia de Reposição Hormonal; ACO: Anticoncepcional Oral; *epm*: erro da média.

Os grupos de pacientes com e sem EP foram semelhantes quanto ao gênero ($p=0.36$) e a idade média ($p=0.83$). Ambos os grupos foram constituídos predominantemente por mulheres, sendo que a idade média dos pacientes com EP foi de 36.5 (± 1.8) anos e dos pacientes sem EP de 37.3 (± 3.1) anos. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao IMC médio ($p=0.57$), à cor ($p=0.08$), a prática de religião ($p=0.12$) e o estado civil ($p=0.33$). Encontramos uma tendência dos grupos diferirem com relação à escolaridade ($p=0.06$), enquanto os pacientes com EP apresentaram uma distribuição homogênea com relação aos níveis de escolaridade, mais da metade dos pacientes sem EP tinham ensino superior completo. Na avaliação da historia clínica, em ambos os grupos, a maioria dos pacientes não eram tabagistas ($p=0.44$), nem etilistas ($p=0.66$) e nem usuários (as) de drogas ilícitas ($p=0.70$). Além disso, os grupos também não diferiram no que se refere à história de doenças clínicas pessoais ($p=0.54$).

Com relação aos diagnósticos psiquiátricos, entre os pacientes com e sem EP, encontramos um predomínio de Depressão unipolar em ambos os grupos (72.7% e 71.4%, respectivamente; $p=0.59$). Os pacientes com e sem EP não diferiram com relação ao de inibidores seletivos da recaptação da serotonina ($p=0.46$), de antidepressivos tricíclicos ($p=0.63$), de outros antidepressivos ($p=0.32$), de antipsicóticos ($p=0.34$), observando-se uma

tendência no uso de estabilizadores do humor ($p=0.08$) em pacientes sem EP e de benzodiazepínicos ($p=0.11$) em pacientes com EP. A média do número de medicações psiquiátricas utilizadas pelos pacientes com e sem EP também foi muito semelhante ($p=0.28$).

Também encontramos semelhanças entre os grupos com relação à tentativa de suicídio prévia ($p=0.48$), história de tratamento psiquiátrico prévio ($p=0.15$) e história familiar de transtornos psiquiátricos ($p=0.34$), sendo que ambos os grupos foram constituídos principalmente por pacientes que tinham história prévia de tentativas de suicídio, de tratamento psiquiátrico e história familiar positiva de transtornos psiquiátricos. Os grupos diferiram com relação ao histórico de internação psiquiátrica ($p=0.03$). Dos 14 pacientes sem EP, 10 (71 %) deles tinham internação psiquiátrica prévia, comparado a apenas 12 (36%) dos 33 pacientes com EP que tinham internação.

Por fim, com relação à presença de menopausa ($p=0.41$), o uso de terapia de reposição hormonal ($p=0.67$) e o uso de anticoncepcional ($p=0.12$), entre as mulheres não foram encontradas diferenças significativas entre as pacientes depressivas com e sem EP.

Na tabela 9 abaixo estão descritos os dados clínicos de avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica entre os pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

Tabela 9- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	N=47 (100%)			
	Pacientes Depressivos		t (d.f.)	P
	Com Estresse Precoce (n=33)	Sem Estresse Precoce (n=14)		
GRID-HAM-D ₂₁ , média (±epm)	27.6 (±1.2)	25.5 (±1.2)	1.00 (45.0)	0.32
MADRS, média (±epm)	31.0 (±1.6)	29.5 (±1.6)	0.55 (45.0)	0.58
BDI-II, média (±epm)	41.9 (±1.7)	36.5 (±3.4)	1.42 (19.9)	0.17
BAI, média (±epm)	32.8 (±2.1)	32.4 (±2.1)	0.11 (35.8)	0.90
BHS, média (±epm)	13.6 (±0.8)	11.8 (±1.6)	1.08 (45.0)	0.28
BSI, média (±epm)	16.0 (±1.3)	14.8 (±3.1)	0.37 (18.0)	0.71
BIS-11, média (±epm)	77.9 (±1.5)	72.0 (±3.3)	1.61 (18.5)	0.12
PSQI total, média (±epm)	13.0 (±0.4)	12.5 (±1.1)	0.47 (45.0)	0.64

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão de GRID Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; *epm*: erro da média

Na avaliação da sintomatologia psiquiátrica, não foram encontradas diferenças significativas com relação à gravidade dos sintomas psiquiátricos apresentados pelos

pacientes com e sem estresse precoce (GRID-HAM-D₂₁: $p=0.32$; MADRS: $p=0.58$; BDI-II: $p=0.17$; BAI: $p=0.90$; BHS: $p=0.28$; BSI: $p=0.71$; BIS-11: $p=0.12$; PSQI: $p=0.64$).

4.2. Resultados da Avaliação Endócrina

A seguir serão apresentados os resultados das avaliações endócrinas primeiramente entre pacientes depressivos e controles e após entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

4.2.1. Hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH) plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

4.2.1.1. Avaliação do ACTH plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

Para a avaliação do **ACTH plasmático após placebo** foram avaliados 43 pacientes depressivos e 28 controles. A idade média dos pacientes foi de 36.8 (± 1.7) e dos controles de 33.5 (± 1.8) ($t=1.27$; d.f.=69.0; $p=0.20$). A amostra de pacientes foi composta por 34 mulheres e 9 homens (79.1% e 20.9%, respectivamente) e a amostra do grupo controle por 17 mulheres e 11 homens (60.7% e 39.3%, respectivamente) ($X^2=2.82$; d.f.=1.0; $p=0.08$). Os grupos foram homogêneos também com relação ao índice de massa corporal (IMC) ($t=1.42$; d.f.=69.0; $p=0.12$), sendo o valor médio dos pacientes de 28.1 Kg/m² (± 1.2) e dos controles de 25.7 Kg/m² (± 0.9). Entre as mulheres de ambos os grupos, não foram encontradas diferenças significativas com relação ao uso de anticoncepcional ($X^2=0.16$; d.f.=1.0; $p=0.46$), a presença de menopausa ($X^2=1.96$; d.f.=1.0; $p=0.14$) e o uso de terapia de reposição hormonal ($X^2=0.51$; d.f.=1.0; $p=0.66$). Entre as 34 mulheres do grupo de pacientes, 14 faziam uso de anticoncepcional, 10 estavam na menopausa e apenas uma fazia reposição hormonal. No grupo controle, 6 mulheres faziam uso de anticoncepcional, 2 estavam na menopausa e nenhuma fazia reposição hormonal.

Para o **ACTH plasmático após fludrocortisona** foram avaliados 39 pacientes depressivos e 27 controles. Os grupos não diferiram quanto a idade ($t=1.54$; d.f.=64.0; $p=0.12$), o gênero ($X^2=3.18$; d.f.=1.0; $p=0.07$) e o IMC ($t=1.24$; d.f.=64.0; $p=0.21$). A idade média dos pacientes foi de 37.0 (± 1.8) e dos controles de 32.9 (± 1.8). A amostra de pacientes foi composta por 31 mulheres e 8 homens (79.5% e 20.5%, respectivamente) e a amostra do grupo controle por 16 mulheres e 11 homens (59.3% e 40.7%, respectivamente). O valor médio do IMC dos pacientes de 27.6 Kg/m² (± 1.1) e dos controles de 25.7 Kg/m² (± 0.9).

Também não foram encontradas diferenças significativas com relação ao uso de anticoncepcional ($X^2=0.007$; d.f.=1.0; $p=0.59$) e a presença de menopausa ($X^2=3.27$; d.f.=1.0; $p=0.07$) entre as mulheres em ambos os grupos. No grupo de pacientes, 12 mulheres faziam uso de anticoncepcional e 9 estavam na menopausa, já no grupo controle, 6 mulheres faziam uso de anticoncepcional e uma estava na menopausa. Em ambos os grupos não foram encontradas mulheres em tratamento com terapia de reposição hormonal.

Para a análise do **ACTH após dexametasona e após prednisolona** foram avaliados 37 pacientes depressivos e 26 controles. A idade média dos pacientes foi de 37.2 (± 1.9) e dos controles de 33.3 (± 1.8) ($t=1.41$; d.f.=61.0; $p=0.16$). A amostra de pacientes foi composta por 29 mulheres e 8 homens (78.4% e 21.6%, respectivamente) e a amostra do grupo controle por 15 mulheres e 11 homens (57.7% e 42.3%, respectivamente) ($X^2=3.10$; d.f.=1.0; $p=0.07$). Os grupos não diferiram com relação ao IMC ($t=1.26$; d.f.=61.0; $p=0.21$), sendo o valor médio dos pacientes de 27.9 Kg/m² (± 1.2) e dos controles de 25.9 Kg/m² (± 0.9). Também não foram encontradas diferenças significativas com relação ao uso de anticoncepcional ($X^2=0.27$; d.f.=1.0; $p=0.42$), a presença de menopausa ($X^2=3.34$; d.f.=1.0; $p=0.07$) e o uso de terapia de reposição hormonal ($X^2=0.52$; d.f.=1.0; $p=0.65$) entre as mulheres em ambos os grupos. No grupo de pacientes, 12 mulheres faziam uso de anticoncepcional, 9 estavam na menopausa e apenas uma fazia reposição hormonal. No grupo controle, 5 mulheres faziam uso de anticoncepcional, uma estava na menopausa e nenhuma fazia reposição hormonal.

Quanto à análise do **ACTH plasmático após espironolactona** foram avaliados 28 pacientes depressivos e 26 controles. A idade média dos pacientes foi de 35.7 (± 2.3) e dos controles de 33.5 (± 1.8) ($t=0.81$; d.f.=52.0; $p=0.42$). A amostra de pacientes foi composta por 22 mulheres e 6 homens (78.6% e 21.4%, respectivamente) e o grupo controle por 15 mulheres e 11 homens (57.7% e 42.3%, respectivamente) ($X^2=2.72$; d.f.=1.0; $p=0.09$). Os grupos não diferiram com relação ao IMC ($t=1.02$; d.f.=52.0; $p=0.31$), sendo o valor médio dos pacientes de 27.8 Kg/m² (± 1.6) e dos controles de 25.9 Kg/m² (± 0.9). Entre as mulheres de ambos os grupos, não foram encontradas diferenças significativas com relação ao uso de anticoncepcional ($X^2=1.00$; d.f.=1.0; $p=0.25$), a presença de menopausa ($X^2=3.32$; d.f.=1.0; $p=0.07$) e o uso de terapia de reposição hormonal ($X^2=0.70$; d.f.=1.0; $p=0.59$). No grupo de pacientes, 11 mulheres faziam uso de anticoncepcional, 7 estavam na menopausa e apenas uma fazia reposição hormonal. No grupo controle, 5 mulheres faziam uso de anticoncepcional, uma estava na menopausa e nenhuma fazia reposição hormonal.

Quanto à comparação dos **níveis de ACTH plasmático, após transformação logarítmica ($\log_{10}$)**, entre os pacientes depressivos e os controles, não foram encontradas

diferenças significativas tanto após a administração do placebo ($t=-0.82$; d.f.=69.0; $p=0.41$), quanto da fludrocortisona ($t=-0.94$; d.f.=64.0; $p=0.35$), quanto da prednisolona ($t=0.46$; d.f.=61.0; $p=0.64$) e da dexametasona ($t=-1.65$; d.f.=43.4; $p=0.10$). No entanto, **após estímulo com a espironolactona os pacientes depressivos apresentaram níveis significativamente menores de ACTH do que os controles** ($t=-2.15$; d.f.=52.0; $p=0.03$).

Tabela 10- Médias das concentrações de ACTH plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona.

	Pacientes Depressivos	Controles	P
	Média ($\pm$epm)	Média ($\pm$epm)	
ACTH plasmático placebo^a	0.61 ($\pm$ 0.03)	0.66 ($\pm$ 0.05)	0.41
ACTH plasmático fludrocortisona^b	0.54 ($\pm$ 0.03)	0.60 ($\pm$ 0.04)	0.35
ACTH plasmático prednisolona^c	0.38 ($\pm$ 0.04)	0.35 ($\pm$ 0.05)	0.64
ACTH plasmático dexametasona^c	0.25 ($\pm$ 0.03)	0.35 ($\pm$ 0.05)	0.10
ACTH plasmático espironolactona^d	0.55 ($\pm$ 0.04)	0.67 ($\pm$ 0.03)	0.03

Nota: ^a: n= 43 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; ACTH plasmático: pmol/L; epm: erro da média.

Para a **comparação do ACTH plasmático entre os 5 desafios**, foram avaliados 26 pacientes depressivos e 26 controles pareados por gênero, idade e IMC. As amostras foram semelhantes com relação ao uso de tabaco, porém diferiram com relação à história de doenças clínicas. Entre os pacientes, 18 deles tinham alguma doença clínica, enquanto na amostra de controles apenas 9 tinham doença clínica. Os grupos foram homogêneos também com relação ao uso de anticoncepcional e a presença de menopausa, sendo que em ambos os grupos nenhuma mulher estava fazendo uso de terapia de reposição hormonal, conforme demonstrado na tabela 11.

Com relação ao diagnóstico psiquiátrico, entre os 26 pacientes avaliados, 18 apresentavam depressão unipolar e 8 depressão bipolar. Com relação às características do quadro depressivo, encontramos um predomínio do subtipo não-melancólico (57.7%) entre os pacientes. Quanto às comorbidades psiquiátricas, 11 (42.3%) pacientes apresentavam Transtorno de Ansiedade Generalizada, 8 (30.8%) Transtorno de Personalidade, 7 (26.9%) Agorafobia, 5 (19.2%) Transtorno de Pânico, 5 (19.2%) Fobia Específica, 4 (15.4%) Fobia Social, 3 (11.5%) Transtorno de Somatização, 3 (11.5%) Transtorno Dismórfico Corporal, 1 (3.8%) Transtorno Obsessivo-Compulsivo, 1 (3.8%) Distímia, 1 (3.8%) Transtorno Conversivo, 1 (3.8%) Hipocondria e 1 (3.8%) Transtorno Doloroso. Ainda entre as 20 pacientes do gênero feminino, 2 (10%) apresentavam Transtorno Disfórico Pré-Menstrual.

Todos os pacientes estavam em uso de medicação psicotrópica, que inclui ISRS, ADT, outros antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores do humor e benzodiazepínicos. Dos 26 pacientes avaliados, 16 deles tiveram tentativas de suicídio prévias e 17 apresentavam história de estresse precoce. Já o grupo controle foi composto por indivíduos que não possuíam diagnóstico de doenças psiquiátricas, nem história prévia de tentativa de suicídio e de estresse precoce, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11- Características sociodemográficas da amostra de pacientes depressivos e controles pareados para avaliação do ACTH plasmático

N=52 (100%)				
	Pacientes Depressivos (n=26)	Controles (n=26)	Estatística	P
Gênero, n (%)			X^2 (d.f.)=2.18 (1.0)	0.11
Feminino	20 (76.9)	15 (57.7)		
Masculino	6 (23.1)	11 (42.3)		
Idade, anos ($\pm epm$)	36.1 (± 2.4)	33.3 (± 1.8)	t (d.f.)=0.93 (46.8)	0.35
IMC, Kg/m² ($\pm epm$)	27.1 (± 1.5)	25.8 (± 0.9)	t (d.f.)=0.72 (50.0)	0.47
Tabagismo, n (%)	2 (7.7)	2 (7.7)	X^2 (d.f.)=0.00 (1.0)	0.69
Doenças clínicas, n (%)	18 (69.2)	9 (34.6)	X^2 (d.f.)=2.18 (1.0)	0.01
Diagnóstico, n (%)			-	-
Depressão Unipolar	18 (69.2)	0 (100)		
Depressão Bipolar	8 (30.8)	0 (100)		
Subtipo, n (%)			-	-
Melancólico	11 (42.3)	0 (100)		
Não-Melancólico	15 (57.7)	0 (100)		
Medicações psiquiátricas, n (%)			-	-
ISRS	18 (69.2)	0 (100)		
ADT	6 (23.1)	0 (100)		
Outros AD	4 (15.4)	0 (100)		
Antipsicótico	11 (42.3)	0 (100)		
Estabilizador do Humor	10 (38.5)	0 (100)		
Benzodiazepínico	15 (57.7)	0 (100)		
Tentativas de suicídio, n (%)	16 (61.5)	0 (100)	-	-
Estresse Precoce, n (%)	17 (65.4)	0 (100)	-	-
♀ N=35 (100%)				
Menopausa, n (%)	6 (30.0)	1 (6.7)	X^2 (d.f.)=2.91 (1.0)	0.09
ACO, n (%)	10 (50.0)	5 (33.3)	X^2 (d.f.)=0.97 (1.0)	0.26

Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; ADT: Antidepressivo Tricíclico; AD: Antidepressivo; ACO: Anticoncepcional Oral; *epm*: erro da média.

Com relação à avaliação da gravidade do estresse precoce e da sintomatologia psiquiátrica, os pacientes depressivos apresentaram escores significativamente maiores em todas as escalas de avaliação em relação ao grupo controle composto por indivíduos

saudáveis, conforme detalhado na tabela 12 abaixo.

Tabela 12- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos e controles pareados para avaliação do ACTH plasmático

<i>N=52 (100%)</i>				
	Pacientes Depressivos (<i>n</i>=26)	Controles (<i>n</i>=26)	<i>t</i> (d.f.)	<i>P</i>
<i>CTQ total, média (±<i>epm</i>)</i>	57.0 (±4.3)	30.2 (±0.9)	6.00 (27.4)	<0.001
Abuso Emocional	14.5 (±1.1)	6.7 (±0.3)	6.47 (28.4)	<0.001
Abuso Físico	10.0 (±1.2)	5.8 (±0.2)	3.42 (26.5)	0.002
Abuso Sexual	8.1 (±1.1)	5.0 (±0.0)	2.78 (25.0)	0.01
Negligência Emocional	14.0 (±1.1)	7.2 (±0.5)	5.47 (35.2)	<0.001
Negligência Física	10.1 (±0.8)	5.5 (±0.2)	5.12 (28.6)	<0.001
<i>GRID-HAM-D₂₁, média (±<i>epm</i>)</i>	27.4 (±1.2)	1.8 (±0.2)	19.47 (27.5)	<0.001
<i>MADRS, média (±<i>epm</i>)</i>	30.6 (±1.8)	1.4 (±0.4)	15.80 (25.2)	<0.001
<i>BDI-II, média (±<i>epm</i>)</i>	40.8 (±2.3)	2.0 (±0.3)	16.58 (26.3)	<0.001
<i>BAI, média (±<i>epm</i>)</i>	31.7 (±2.1)	2.7 (±0.4)	13.62 (26.7)	<0.001
<i>BHS, média (±<i>epm</i>)</i>	12.7 (±1.0)	1.4 (±0.2)	11.09 (27.8)	<0.001
<i>BSI, média (±<i>epm</i>)</i>	15.1 (±1.8)	0.0 (±0.0)	8.17 (25.0)	<0.001
<i>BIS-11, média (±<i>epm</i>)</i>	74.8 (±2.1)	59.2 (±1.5)	5.87 (50.0)	<0.001
<i>PSQI total, média (±<i>epm</i>)</i>	12.5 (±0.3)	3.8 (±0.2)	22.63 (38.4)	<0.001

Nota: CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; *epm*: erro da média.

Quando analisado os níveis de **ACTH entre pacientes depressivos e controles** após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=4.59$; d.f.=1.0; $p=0.03$) e **entre os desafios** ($F= 47.56$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Não foi observado efeito da interação entre os grupos e os desafios ($F= 1.27$; d.f.=4.0; $p=0.28$).

Devido às diferenças encontradas entre os grupos, foi aplicado o teste *t* para cada desafio. Os pacientes **depressivos apresentaram níveis significativamente menores de ACTH após a fludrocortisona** ($t=-2.31$; d.f.=50.0; $p=0.02$), **a dexametasona** ($t=-2.31$; d.f.=41.3; $p=0.02$) e **a espironolactona** ($t=-2.22$; d.f.=50.0; $p=0.03$) **do que os controles**, demonstrando que pacientes **depressivos apresentam maior supressão do ACTH pela fludrocortisona e pela dexametasona e menor estímulo do ACTH pela espironolactona do que os controles**. Não foram encontradas diferenças significativas após a administração do

placebo ($t=-1.56$; d.f.=50.0; $p=0.12$) e prednisolona ($t=-0.29$; d.f.=50.0; $p=0.77$) entre os grupos. Vide gráfico 1.

Gráfico 1: Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: desafio: $F=47.56$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente/controle): $F=1.27$; d.f.=4.0; $p=0.28$; grupo: $F=4.59$; d.f.=1.0; $p=0.03$; * $p<0.05$.

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado os **níveis de ACTH** após os desafios nos pacientes **depressivos** através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=22.03$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Pacientes **depressivos** apresentaram diferenças significativas nos níveis de ACTH entre o placebo e fludrocortisona ($p=0.04$), o placebo e a prednisolona ($p=0.003$), o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a prednisolona e a espironolactona ($p<0.001$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de ACTH entre o placebo e espironolactona ($p=1.00$), fludrocortisona e prednisolona ($p=0.26$), fludrocortisona e espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=0.20$). Estes dados demonstram que os pacientes depressivos apresentaram níveis menores de ACTH após a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona quando comparado ao placebo, porém não apresentaram diferenças no ACTH entre o placebo e a espironolactona. Além disso, os pacientes depressivos apresentaram níveis menores de ACTH após a dexametasona quando

comparado a fludrocortisona, mas não apresentaram diferenças nos níveis de ACTH entre a prednisolona e a fludrocortisona, conforme demonstrado no gráfico 2.

Nos controles também encontramos **diferença significativa nos níveis de ACTH entre os desafios** ($F=26.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas **entre o placebo e a prednisolona** ($p<0.001$), **o placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), **a fludrocortisona e prednisolona** ($p<0.001$), **a fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), **a prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não diferiram com relação os níveis de ACTH entre placebo e a fludrocortisona ($p=0.66$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$). Estes dados indicam que **os controles, assim com o os pacientes depressivos, apresentaram níveis menores de ACTH após a prednisolona e a dexametasona comparado ao placebo** e não apresentam diferença nos níveis de ACTH entre a espironolactona e o placebo. No entanto, **os controles, diferente dos pacientes, não apresentam diferenças nos níveis de ACTH entre a fludrocortisona e o placebo**. Além disso, os controles apresentaram níveis de ACTH diferentes não só entre a fludrocortisona e a dexametasona, como os pacientes, mas também entre a fludrocortisona e a prednisolona, conforme demonstrado no gráfico 3.

Gráfico 2: Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F= 22.03$; d.f.=4.0; $p<0.001$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

Gráfico 3: Comparação dos níveis de ACTH após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F= 26.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$; *** $p<0.001$.

Quanto à porcentagem de supressão e estimulação do ACTH pela fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e a espironolactona com relação ao placebo nos pacientes depressivos e controles, encontramos uma tendência dos pacientes depressivos apresentarem maior supressão dos níveis de ACTH pela dexametasona ($p=0.06$) do que os controles em relação ao placebo. Pacientes depressivos e controles apresentaram supressão semelhante com a fludrocortisona ($p=0.12$) e com a prednisolona ($p=0.43$) em relação ao placebo. Os pacientes depressivos e os controles apresentaram também estimulação semelhante do ACTH pela espironolactona em relação ao placebo ($p=0.95$), conforme demonstrado na tabela 13 abaixo.

Tabela 13- Porcentagem de supressão do ACTH plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos (n=26) Média (±epm)	Controles (n=26) Média (±epm)	t (d.f.)	P
Supressão pela fludrocortisona	-18.3% (±6.3)	-4.3% (±6.2)	-1.57 (50.0)	0.12
Supressão pela prednisolona	-36.7% (±11.9)	-47.7% (±6.9)	0.79 (40.2)	0.43
Supressão pela dexametasona	-63.8% (±4.8)	-46.9% (±7.5)	-1.89 (42.7)	0.06
Estímulo pela espironolactona	2.2% (±9.8)	25.2% (±24.3)	-0.87 (50.0)	0.38

Nota: *epm*: erro da média.

4.2.1.2. Avaliação do ACTH plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Para a comparação do ACTH entre os 5 desafios entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce, os 26 pacientes depressivos que tinham sido pareados por gênero, idade e IMC com os 26 controles, foram divididos em 2 grupos de acordo com o estresse precoce: 17 (65.4%) pacientes com estresse precoce e 9 (34.6%) sem estresse precoce.

Após a divisão da amostra nos 2 grupos de pacientes com e sem EP, também não encontramos diferenças significativas com relação ao gênero, idade e IMC. Os grupos foram semelhantes com relação ao uso de tabaco, porém encontramos uma tendência dos grupos diferirem com relação à história de doenças clínicas. Dos 17 pacientes depressivos com EP, 14 (82%) tinham doença clínica comparado a 4 (44%) dos 9 pacientes sem EP.

Com relação ao diagnóstico psiquiátrico entre os pacientes avaliados, não encontramos diferença significativa entre os pacientes depressivos com e sem EP, sendo que em ambos os grupos houve um predomínio de pacientes com Depressão unipolar. Também não encontramos diferença entre os grupos quanto as características do quadro depressivo, havendo um predomínio em ambos os grupos do subtipo não-melancólico (>55%). Quanto às comorbidades psiquiátricas, os grupos também apresentaram distribuição homogênea (Transtorno de Ansiedade Generalizada: $X^2=0.45$; d.f.=1.0; $p=0.40$; Transtorno de Personalidade: $X^2=2.49$; d.f.=1.0; $p=0.13$; Agorafobia: $X^2=0.28$; d.f.=1.0; $p=0.46$; Transtorno de Pânico: $X^2=0.58$; d.f.=1.0; $p=0.42$; Fobia Específica: $X^2=0.58$; d.f.=1.0; $p=0.42$; Fobia Social: $X^2=2.50$; d.f.=1.0; $p=0.16$; Transtorno de Somatização: $X^2=1.79$; d.f.=1.0; $p=0.26$; Transtorno Dismórfico Corporal: $X^2=1.79$; d.f.=1.0; $p=0.26$; Transtorno Obsessivo-Compulsivo: $X^2=0.55$; d.f.=1.0; $p=0.65$; Distímia: $X^2=0.55$; d.f.=1.0; $p=0.65$; Transtorno Conversivo: $X^2=0.55$; d.f.=1.0; $p=0.65$; Hipocondria: $X^2=0.55$; d.f.=1.0; $p=0.65$; Transtorno Doloroso: $X^2=0.55$; d.f.=1.0; $p=0.65$ e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual: $X^2=1.14$; d.f.=1.0; $p=0.41$). Com relação à comparação do uso de medicações psicotrópicas entre os pacientes com e sem EP, o uso tanto de inibidores seletivos da recaptação da serotonina, quanto de antidepressivos tricíclicos, quanto de outros antidepressivos, de antipsicóticos, de estabilizadores do humor e de benzodiazepínicos foi semelhante entre os pacientes de ambos os grupos. Também não encontramos diferença significativa nesta amostra entre os pacientes depressivos com e sem EP, com relação à história prévia de tentativa de suicídio. As amostras foram semelhantes com relação ao uso de anticoncepcional e a presença de menopausa, sendo que entre as mulheres destes grupos nenhuma delas fazia uso de terapia de reposição hormonal, conforme demonstrado na tabela 14.

Tabela 14- Características sociodemográficas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce para avaliação do ACTH plasmático

<i>N=26 (100%)</i>				
	Pacientes Depressivos		Estatística	P
	Com Estresse Precoce (n=17)	Sem Estresse Precoce (n=9)		
Gênero, n (%)			χ^2 (d.f.)=0.006 (1.0)	0.66
Feminino	13 (76.5)	7 (77.8)		
Masculino	4 (23.5)	2 (22.2)		
Idade, anos ($\pm epm$)	36.3 (± 3.0)	35.9 (± 4.3)	t (d.f.)=0.08 (24.0)	0.93
IMC, Kg/m² ($\pm epm$)	26.7 (± 1.6)	27.8 (± 3.2)	t (d.f.)=-0.33 (24.0)	0.74
Tabagismo, n (%)	2 (11.8)	0 (0)	χ^2 (d.f.)=1.14 (1.0)	0.42
Doenças clínicas, n (%)	14 (82.4)	4 (44.4)	χ^2 (d.f.)=3.97 (1.0)	0.06
Diagnóstico, n (%)			χ^2 (d.f.)=0.47 (1.0)	0.41
Depressão Unipolar	11 (64.7)	7 (77.8)		
Depressão Bipolar	6 (35.3)	2 (22.2)		
Subtipo, n (%)			χ^2 (d.f.)=0.02 (1.0)	0.60
Melancólico	7 (41.2)	4 (44.4)		
Não-Melancólico	10 (58.8)	5 (55.6)		
Medicações psiquiátricas, n (%)				
ISRS	12 (70.6)	6 (66.7)	χ^2 (d.f.)=0.04 (1.0)	0.58
ADT	4 (23.5)	2 (22.2)	χ^2 (d.f.)=0.006 (1.0)	0.67
Outros AD	2 (11.8)	2 (22.2)	χ^2 (d.f.)=0.49 (1.0)	0.43
Antipsicótico	6 (35.3)	5 (55.6)	χ^2 (d.f.)=0.99 (1.0)	0.28
Estabilizador do Humor	5 (29.4)	5 (55.6)	χ^2 (d.f.)=1.69 (1.0)	0.19
Benzodiazepínico	12 (70.6)	3 (33.3)	χ^2 (d.f.)=3.34 (1.0)	0.08
Tentativas de suicídio, n (%)	12 (70.6)	4 (44.4)	χ^2 (d.f.)=1.69 (1.0)	0.19
<i>N=20 (100%)</i>				
Menopausa, n (%)	3 (23.1)	3 (42.9)	χ^2 (d.f.)=0.84 (1.0)	0.33
ACO, n (%)	6 (46.2)	4 (57.1)	χ^2 (d.f.)=0.22 (1.0)	0.50

Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; ADT: Antidepressivo Tricíclico; AD: Antidepressivo; ACO: Anticoncepcional Oral; *epm*: erro da média.

Com relação à **avaliação da gravidade do estresse precoce**, com esperado, os **pacientes com EP apresentaram escores significativamente maiores tanto no CTQ total** ($p<0.001$) **quanto em todos os subtipos de estresse precoce** (AE: $p<0.001$; AF: $p=0.002$; AS: $p=0.008$; NE: $p<0.001$; NF: $p<0.001$) quando comparados aos pacientes sem EP.

Na avaliação da sintomatologia psiquiátrica, não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes com e sem EP na gravidade dos sintomas depressivos (GRID-HAM-D₂₁: $p=0.23$; MADRS: $p=0.76$; BDI-II: $p=0.15$), ansiosos (BAI: $p=0.78$), de desesperança (BHS: $p=0.25$), de ideação suicida (BSI: $p=0.57$) e de qualidade do sono (PSQI: $p=0.36$). Entretanto, com relação à avaliação da gravidade da impulsividade os pacientes

depressivos com EP apresentaram escores significativamente maiores na BIS-11 do que os pacientes sem EP ($p=0.003$). Vide dados na tabela 15 abaixo.

Tabela 15- Características clínicas da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce para avaliação do ACTH plasmático

N=26 (100%)				
	Pacientes Depressivos		t (d.f.)	P
	Com Estresse Precoce (n=17)	Sem Estresse Precoce (n=9)		
CTQ total, média ($\pm epm$)	68.3 (± 4.6)	35.6 (± 1.5)	6.68 (19.2)	<0.001
Abuso Emocional	17.5 (± 1.2)	8.7 (± 0.7)	6.26 (23.3)	<0.001
Abuso Físico	12.1 (± 1.6)	6.0 (± 0.5)	3.61 (19.1)	0.002
Abuso Sexual	9.8 (± 1.6)	5.0 (± 0.0)	3.01 (16.0)	0.008
Negligência Emocional	16.4 (± 1.3)	9.4 (± 1.0)	4.22 (23.8)	<0.001
Negligência Física	12.1 (± 1.0)	6.4 (± 0.6)	4.80 (23.4)	<0.001
GRID-HAM-D₂₁, média ($\pm epm$)	28.6 (± 1.7)	25.3 (± 1.4)	1.22 (24.0)	0.23
MADRS, média ($\pm epm$)	30.9 (± 2.2)	29.7 (± 3.0)	0.30 (24.0)	0.76
BDI-II, média ($\pm epm$)	43.2 (± 2.4)	36.2 (± 4.5)	1.49 (24.0)	0.15
BAI, média ($\pm epm$)	31.3 (± 2.7)	32.5 (± 3.3)	-0.28 (24.0)	0.78
BHS, média ($\pm epm$)	13.7 (± 0.9)	10.9 (± 2.2)	1.20 (11.0)	0.25
BSI, média ($\pm epm$)	16.0 (± 1.8)	13.4 (± 4.1)	0.57 (11.3)	0.57
BIS-11, média ($\pm epm$)	79.1 (± 2.1)	66.9 (± 3.2)	3.25 (24.0)	0.003
PSQI total, média ($\pm epm$)	12.9 (± 0.5)	11.7 (± 1.4)	0.93 (24.0)	0.36

Nota: CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; *epm*: erro da média.

Quando comparado os **níveis de ACTH plasmático** entre os 17 pacientes depressivos com EP e os 9 pacientes sem EP após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espirolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios nos 2 grupos** ($F= 19.74$; d.f.=4.0; $p<0.001$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre a interação entre os grupos e os desafios ($F= 1.83$; d.f.=4.0; $p=0.13$) e entre os grupos ($F= 2.03$; d.f.=1.0; $p=0.16$), conforme demonstrado no gráfico 4.

Os **pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças nos níveis de ACTH** entre o **placebo e a prednisolona** ($p=0.002$) e o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), indicando supressão do ACTH maior tanto pela prednisolona, quanto pela dexametasona. Encontramos uma tendência dos pacientes com e sem EP apresentarem

diferenças nos níveis de ACTH entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.06$). Não foram observadas diferenças nos níveis de ACTH entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$) nos 2 grupos. Encontramos também **diferença significativa nos níveis de ACTH entre a fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), **a prednisolona e a espironolactona** ($p=0.002$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$) nos 2 grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.17$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=0.63$).

Gráfico 4: Comparação dos níveis de ACTH plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: desafio: $F=19.74$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo com EP/ sem EP): $F=1.83$; d.f.=4.0; $p=0.13$; grupo: $F=2.03$; d.f.=1.0; $p=0.16$.

Os dados da amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce também foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do ACTH pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e através da porcentagem de estímulo pela espironolactona com relação ao placebo. Pacientes depressivos com e sem EP apresentaram supressão semelhante do ACTH tanto com a fludrocortisona ($p=0.99$), quanto com a prednisolona ($p=0.45$), quanto com a dexametasona ($p=0.97$) com relação ao placebo e estímulo com a espironolactona semelhante do ACTH em relação ao placebo ($p=0.07$), conforme demonstrado na tabela 16.

Tabela 16- Porcentagem de supressão do ACTH plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	Pacientes Depressivos		<i>t</i> (d.f.)	<i>P</i>
	Com Estresse	Sem Estresse		
	Precoce (<i>n</i> =17) Média (±epm)	Precoce (<i>n</i> =9) Média (±epm)		
Supressão pela fludrocortisona	-18.3% (±7.9)	-18.3% (±11.2)	-0.001 (24.0)	0.99
Supressão pela prednisolona	-30.0% (±13.5)	-49.4% (±23.6)	0.76 (24.0)	0.45
Supressão pela dexametasona	-63.9% (±6.4)	-63.5% (±7.3)	-0.03 (24.0)	0.97
Estímulo pela espironolactona	15.0% (±11.5)	-22.0% (±16.2)	1.87 (24.0)	0.07

Nota: *epm*: erro da média.

Foram realizadas também análises de correlações entre o ACTH e as medidas psicométricas entre os pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Para estas análises utilizamos a amostra inicial maior composta por 43 pacientes depressivos (30 com EP e 13 sem EP) para as correlações do ACTH após placebo, para o ACTH após fludrocortisona analisamos 39 pacientes depressivos (27 com EP e 12 sem EP), após prednisolona e dexametasona foram analisados 37 pacientes depressivos (25 com EP e 12 sem EP) e para o ACTH após espironolactona foram analisados 28 pacientes depressivos (19 com EP e 9 sem EP). Os dados destas correlações do ACTH plasmático após cada desafio e as medidas psicométricas estão detalhados por grupo de paciente com e sem EP nas tabelas a seguir.

Tabela 17- Correlação entre o ACTH plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.13 p= 0.48	r= 0.20 p= 0.31	r= -0.27 p= 0.19	r= 0.08 p= 0.70	r= -0.27 p= 0.26
MADRS	r= -0.20 p= 0.29	r= 0.17 p= 0.40	r= -0.21 p= 0.31	r= 0.03 p= 0.88	r= -0.09 p= 0.71
BDI-II	r= 0.05 p= 0.78	r= 0.13 p= 0.49	r= -0.11 p= 0.58	r= 0.33 p= 0.10	r= 0.04 p= 0.87
BAI	r= -0.15 p= 0.43	r= 0.08 p= 0.68	r= -0.08 p= 0.70	r= 0.18 p= 0.39	r= -0.09 p= 0.71
BHS	r= 0.003 p= 0.99	r= 0.12 p= 0.53	r= 0.08 p= 0.70	r= 0.28 p= 0.17	r= 0.29 p= 0.22
BSI	r= 0.12 p= 0.51	r= 0.05 p= 0.81	r= 0.07 p= 0.72	r= 0.34 p= 0.09	r= 0.46 p= 0.04*
BIS-11	r= -0.25 p= 0.17	r= 0.01 p= 0.93	r= -0.05 p= 0.80	r= 0.07 p= 0.74	r= 0.09 p= 0.69
PSQI	r= -0.27 p= 0.27	r= -0.37 p= 0.16	r= -0.09 p= 0.75	r= -0.32 p= 0.25	r= -0.09 p= 0.76
CTQ	r= 0.005 p= 0.98	r= 0.10 p= 0.60	r= -0.09 p= 0.66	r= 0.09 p= 0.64	r= 0.06 p= 0.80

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 30 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * $p \leq 0.05$.

Conforme demonstrado na tabela 17 acima, nos pacientes depressivos com EP encontramos uma **correlação positiva de moderada intensidade entre os níveis de ACTH após espironolactona e os escores da Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI: $p=0.04$)**. Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de ACTH após placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e as medidas psicométricas.

Tabela 18- Correlação entre o ACTH plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.10 <i>p</i> = 0.73	r= 0.10 <i>p</i> = 0.74	r= 0.54 <i>p</i> = 0.07	r= 0.29 <i>p</i> = 0.35	r= -0.07 <i>p</i> = 0.85
MADRS	r= 0.20 <i>p</i> = 0.51	r= 0.25 <i>p</i> = 0.43	r= 0.61 <i>p</i> = 0.03*	r= 0.61 <i>p</i> = 0.03*	r= -0.32 <i>p</i> = 0.40
BDI-II	r= -0.05 <i>p</i> = 0.86	r= 0.06 <i>p</i> = 0.84	r= 0.10 <i>p</i> = 0.75	r= -0.17 <i>p</i> = 0.58	r= 0.01 <i>p</i> = 0.98
BAI	r= -0.54 <i>p</i> = 0.05*	r= -0.62 <i>p</i> = 0.03*	r= -0.17 <i>p</i> = 0.59	r= -0.73 <i>p</i> = 0.006**	r= 0.05 <i>p</i> = 0.90
BHS	r= -0.25 <i>p</i> = 0.40	r= -0.14 <i>p</i> = 0.66	r= 0.23 <i>p</i> = 0.47	r= -0.26 <i>p</i> = 0.40	r= 0.03 <i>p</i> = 0.93
BSI	r= 0.33 <i>p</i> = 0.27	r= 0.19 <i>p</i> = 0.54	r= 0.12 <i>p</i> = 0.70	r= 0.28 <i>p</i> = 0.37	r= -0.16 <i>p</i> = 0.68
BIS-11	r= 0.07 <i>p</i> = 0.80	r= 0.41 <i>p</i> = 0.18	r= -0.25 <i>p</i> = 0.42	r= -0.08 <i>p</i> = 0.80	r= 0.02 <i>p</i> = 0.94
PSQI	r= 0.28 <i>p</i> = 0.58	r= 0.71 <i>p</i> = 0.18	r= 0.01 <i>p</i> = 0.98	r= 0.90 <i>p</i> = 0.03*	r= 0.25 <i>p</i> = 0.68
CTQ	r= 0.59 <i>p</i> = 0.03*	r= 0.62 <i>p</i> = 0.03*	r= 0.18 <i>p</i> = 0.57	r= 0.32 <i>p</i> = 0.31	r= 0.61 <i>p</i> = 0.08

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 13 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * *p*≤0.05; ** *p*≤0.01.

Nos pacientes **depressivos sem EP encontramos correlações negativas** de moderada intensidade **entre o ACTH após placebo e os sintomas de ansiedade** avaliados através do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI: *p*=0.05), entre o **ACTH após fludrocortisona e os escores da BAI** (*p*=0.03) e uma correlação negativa de forte intensidade entre o **ACTH após dexametasona e os escores da BAI** (*p*=0.006).

Encontramos também **correlações positivas de moderada intensidade entre o ACTH após placebo e os escores do Questionário Sobre Traumas na Infância** (CTQ: *p*=0.03) e entre o **ACTH após fludrocortisona e os escores do CTQ** (*p*=0.03). Correlações positivas de moderada intensidade entre o **ACTH após prednisolona e os sintomas depressivos** avaliados através da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: *p*=0.03) e entre o **ACTH após dexametasona e os escores da MADRS** (*p*=0.03). Encontramos também uma **correlação positiva de forte intensidade entes os níveis de ACTH após dexametasona e os escores do Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh** (PSQI: *p*=0.03). Não encontramos correlações significativas entre o ACTH após espironolactona e as medidas psicométricas nos pacientes sem EP.

4.2.3. Cortisol plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

4.2.3.1. Avaliação do cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

Para a avaliação do cortisol plasmático, entre pacientes depressivos e controles após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial avaliada no ACTH plasmático. Os dados clínicos destas amostras podem ser conferidos no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quanto à comparação dos níveis de cortisol plasmático, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), entre os pacientes depressivos e os controles, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol plasmático entre os grupos após a administração de placebo ($t=-0.37$; d.f.=69.0; $p=0.71$), fludrocortisona ($t=-0.35$; d.f.=64.0; $p=0.72$), prednisolona ($t=-0.61$; d.f.=61.0; $p=0.54$) e dexametasona ($t=0.15$; d.f.=61.0; $p=0.88$). Também não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol plasmático entre os grupos após espironolactona ($t=-0.89$; d.f.=52.0; $p=0.37$). Na tabela 19 abaixo estão descritas as médias dos cortisóis plasmáticos após os desafios entre pacientes depressivos e controles.

Tabela 19- Médias das concentrações de cortisol plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona

	Pacientes Depressivos Média ($\pm$ epm)	Controles Média ($\pm$ epm)	P
Cortisol plasmático placebo^a	2.6 ($\pm$ 0.03)	2.6 ($\pm$ 0.03)	0.71
Cortisol plasmático fludrocortisona^b	2.5 ($\pm$ 0.04)	2.5 ($\pm$ 0.03)	0.72
Cortisol plasmático prednisolona^c	2.2 ($\pm$ 0.04)	2.3 ($\pm$ 0.05)	0.54
Cortisol plasmático dexametasona^c	1.8 ($\pm$ 0.05)	1.8 ($\pm$ 0.05)	0.88
Cortisol plasmático espironolactona^d	2.7 ($\pm$ 0.04)	2.7 ($\pm$ 0.03)	0.37

Nota: ^a: n= 43 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; cortisol plasmático: nmol/L; epm: erro da média.

Para a comparação do cortisol plasmático entre os 5 desafios, foram avaliados os mesmos 26 pacientes depressivos e 26 controles pareados por gênero, idade e IMC utilizados nas análises do ACTH. Os dados sociodemográficos e clínicos destas amostras estão descritos detalhadamente no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quando analisado os **níveis de cortisol plasmático entre pacientes depressivos e controles** após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs

espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios em ambos os grupos** ($F= 143.08$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto pacientes depressivos quanto controles apresentaram diferenças nos níveis de cortisol **entre o placebo e a fludrocortisona** ($p<0.001$), **o placebo e a prednisolona** ($p<0.001$), **o placebo e a dexametasona** ($p<0.001$) e **entre o placebo e a espironolactona** ($p=0.05$), indicando supressão do cortisol plasmático tanto pela fludrocortisona, quanto pela prednisolona, quanto pela dexametasona e estimulação pela espironolactona. Encontramos também diferença significativa nos níveis de cortisol plasmático entre a **fludrocortisona e a prednisolona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$) em ambos os grupos. Estes achados indicam que todos os desafios testados induzem diferentes níveis de supressão ou ativação do cortisol plasmático.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre a interação entre os grupos e os desafios ($F= 0.23$; d.f.=4.0; $p=0.92$) e entre os grupos ($F= 0.27$; d.f.=1.0; $p=0.60$), conforme demonstrado no gráfico 5 abaixo.

Gráfico 5: Comparação dos níveis de cortisol plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: desafio: $F= 143.08$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente/controle): $F= 0.23$; d.f.=4.0; $p=0.92$; grupo: $F= 0.27$; d.f.=1.0; $p=0.60$.

Os dados desta amostra também foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do cortisol plasmático pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e através da porcentagem de estímulo do cortisol plasmático pela espironolactona com relação ao placebo nos pacientes depressivos e controles. Conforme demonstrado na tabela 20, pacientes depressivos e os controles apresentaram supressão semelhante tanto com a fludrocortisona ($p=0.34$), quanto com a prednisolona ($p=0.90$), quanto com a dexametasona ($p=0.68$) com relação ao placebo. Pacientes depressivos e controles também apresentaram estímulo semelhante do cortisol plasmático com espironolactona com relação ao placebo ($p=0.87$).

Tabela 20- Porcentagem de supressão do cortisol plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos (n=26) Média (±epm)	Controles (n=26) Média (±epm)	t (d.f.)	P
Supressão pela fludrocortisona	-6.5% (±1.3)	-4.6% (±1.4)	-0.95 (50.0)	0.34
Supressão pela prednisolona	-14.2% (±2.2)	-13.8% (±2.1)	-0.12 (50.0)	0.90
Supressão pela dexametasona	-30.9% (±2.4)	-32.2% (±2.2)	0.41 (50.0)	0.68
Estímulo pela espironolactona	3.1% (±1.7)	3.4% (±1.3)	-0.16 (50.0)	0.87

Nota: *epm*: erro da média.

4.2.3.2. Avaliação do cortisol plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Para a comparação do cortisol plasmático entre os 5 desafios entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce, os 26 pacientes depressivos que tinham sido pareados por gênero, idade e IMC com os 26 controles, foram divididos em 2 grupos de acordo com o estresse precoce: 17 pacientes com EP e 9 sem estresse EP. Os dados sociodemográficos e clínicos destas amostras estão descritos detalhadamente no item 4.2.1.2 referente ao ACTH.

Quando comparado através da análise de variância de medidas repetidas os níveis de cortisol plasmático entre os 17 pacientes depressivos com EP e os 9 pacientes sem EP após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), encontramos diferença significativa entre os desafios nos 2 grupos ($F=55.94$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças nos níveis de cortisol entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.003$), o placebo e a prednisolona ($p<0.001$) e

o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), indicando supressão do cortisol plasmático tanto pela fludrocortisona, quanto pela prednisolona, quanto pela dexametasona. No entanto, não foi observado diferença nos níveis de cortisol entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$) nos 2 grupos. Encontramos também diferença significativa nos níveis de cortisol plasmático entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.02$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.007$), a prednisolona e a dexametasona ($p=0.002$), a prednisolona e a espironolactona ($p<0.001$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p<0.001$) nos 2 grupos.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre a interação entre os grupos e os desafios ($F=0.78$; d.f.=4.0; $p=0.53$) e entre os grupos ($F=0.002$; d.f.=1.0; $p=0.96$), conforme demonstrado no gráfico 6.

Gráfico 6: Comparação dos níveis de cortisol plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: desafio: $F=55.94$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo com EP/ sem EP): $F=0.78$; d.f.=4.0; $p=0.53$; grupo: $F=0.002$; d.f.=1.0; $p=0.96$.

Os dados desta amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do cortisol plasmático pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e através da porcentagem de estímulo do cortisol plasmático pela espironolactona com relação ao placebo. Conforme demonstrado na tabela 21, os pacientes depressivos com e sem EP apresentaram supressão semelhante tanto com a fludrocortisona ($p=0.17$), quanto com a prednisolona ($p=0.69$), quanto com a

dexametasona ($p=0.77$) com relação ao placebo e estímulo semelhante do cortisol plasmático com espironolactona com relação ao placebo ($p=0.26$).

Tabela 21- Porcentagem de supressão do cortisol plasmático (log) pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	Pacientes Depressivos		<i>t</i> (d.f.)	<i>P</i>
	Com Estresse Precoce (<i>n</i> =17) Média ($\pm$ epm)	Sem Estresse Precoce (<i>n</i> =9) Média ($\pm$ epm)		
Supressão pela fludrocortisona	-7.7% ($\pm$ 1.9)	-4.4% ($\pm$ 1.2)	-1.39 (23.8)	0.17
Supressão pela prednisolona	-13.5% ($\pm$ 2.1)	-15.4% ($\pm$ 5.0)	0.39 (24.0)	0.69
Supressão pela dexametasona	-31.4% ($\pm$ 2.9)	-29.9% ($\pm$ 4.3)	-0.30 (24.0)	0.77
Estímulo pela espironolactona	4.5% ($\pm$ 1.4)	0.5% ($\pm$ 4.1)	1.13 (24.0)	0.26

Nota: *epm*: erro da média.

Para as análises de correlações entre o cortisol plasmático e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial avaliada para as correlações do ACTH plasmático. Os dados destas correlações do cortisol plasmático após cada desafio e as medidas psicométricas estão detalhados por grupo de paciente com e sem EP nas tabelas a seguir.

Tabela 22- Correlação entre o cortisol plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com Estresse Precoce (EP)

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.21 <i>p</i> = 0.26	r= -0.08 <i>p</i> = 0.68	r= -0.26 <i>p</i> = 0.21	r= -0.35 <i>p</i> = 0.08	r= -0.57 <i>p</i> = 0.01**
MADRS	r= -0.24 <i>p</i> = 0.20	r= -0.002 <i>p</i> = 0.99	r= -0.13 <i>p</i> = 0.51	r= -0.28 <i>p</i> = 0.16	r= -0.62 <i>p</i> = 0.004**
BDI-II	r= 0.02 <i>p</i> = 0.91	r= 0.08 <i>p</i> = 0.68	r= -0.006 <i>p</i> = 0.98	r= 0.08 <i>p</i> = 0.69	r= -0.004 <i>p</i> = 0.98
BAI	r= 0.002 <i>p</i> = 0.99	r= 0.16 <i>p</i> = 0.43	r= -0.01 <i>p</i> = 0.93	r= -0.06 <i>p</i> = 0.78	r= -0.21 <i>p</i> = 0.53
BHS	r= -0.01 <i>p</i> = 0.95	r= 0.17 <i>p</i> = 0.40	r= -0.18 <i>p</i> = 0.38	r= 0.17 <i>p</i> = 0.41	r= 0.15 <i>p</i> = 0.53
BSI	r= -0.01 <i>p</i> = 0.96	r= -0.02 <i>p</i> = 0.90	r= 0.26 <i>p</i> = 0.20	r= 0.11 <i>p</i> = 0.58	r= 0.08 <i>p</i> = 0.73
BIS-11	r= -0.32 <i>p</i> = 0.08	r= 0.04 <i>p</i> = 0.82	r= 0.20 <i>p</i> = 0.32	r= -0.08 <i>p</i> = 0.69	r= -0.14 <i>p</i> = 0.57
PSQI	r= -0.06 <i>p</i> = 0.79	r= -0.04 <i>p</i> = 0.89	r= 0.29 <i>p</i> = 0.31	r= -0.35 <i>p</i> = 0.21	r= 0.17 <i>p</i> = 0.55
CTQ	r= 0.25 <i>p</i> = 0.17	r= -0.003 <i>p</i> = 0.99	r= 0.02 <i>p</i> = 0.92	r= -0.04 <i>p</i> = 0.83	r= -0.16 <i>p</i> = 0.51

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 30 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * *p*≤0.05; ** *p*≤0.01.

Conforme demonstrado na tabela 22 acima, nos pacientes com EP encontramos uma **correlação negativa de moderada intensidade entre os níveis de cortisol plasmático após Espironolactona e os escores da Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton** (GRID-HAM-D₂₁: *p*=0.01) e da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: *p*=0.004). Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de cortisol plasmático após placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e as medidas psicométricas.

Tabela 23- Correlação entre o cortisol plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.30 p= 0.31	r= 0.29 p= 0.35	r= -0.22 p= 0.48	r= -0.10 p= 0.75	r= 0.54 p= 0.13
MADRS	r= 0.07 p= 0.81	r= 0.07 p= 0.82	r= -0.13 p= 0.67	r= 0.14 p= 0.65	r= 0.53 p= 0.14
BDI-II	r= 0.39 p= 0.18	r= 0.26 p= 0.41	r= 0.40 p= 0.19	r= -0.04 p= 0.89	r= 0.06 p= 0.88
BAI	r= 0.20 p= 0.51	r= 0.07 p= 0.83	r= 0.24 p= 0.44	r= 0.33 p= 0.28	r= 0.26 p= 0.49
BHS	r= 0.37 p= 0.20	r= 0.27 p= 0.38	r= 0.52 p= 0.08	r= 0.06 p= 0.83	r= 0.25 p= 0.51
BSI	r= 0.24 p= 0.43	r= 0.28 p= 0.37	r= 0.11 p= 0.73	r= -0.30 p= 0.33	r= 0.31 p= 0.42
BIS-11	r= -0.18 p= 0.56	r= -0.15 p= 0.63	r= -0.10 p= 0.75	r= -0.55 p= 0.06	r= -0.70 p= 0.03*
PSQI	r= -0.13 p= 0.80	r= 0.30 p= 0.61	r= -0.87 p= 0.05*	r= 0.48 p= 0.41	r= 0.21 p= 0.73
CTQ	r= -0.21 p= 0.49	r= -0.14 p= 0.65	r= -0.03 p= 0.91	r= -0.40 p= 0.19	r= -0.22 p= 0.56

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 13 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * $p \leq 0.05$.

Com relação aos **pacientes sem EP**, encontramos uma **correlação negativa de forte** intensidade entre os **níveis de cortisol plasmático após prednisolona** e os **escores do Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI: $p=0.05$)** e entre os níveis de **cortisol plasmático após espironolactona** e os **escores de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (**BIS-11: $p=0.03$**). Não foram encontradas correlações significativas entre o cortisol plasmático após os demais desafios e as medidas psicométricas. Vide tabela 23 acima.

4.2.3. Prolactina plasmática após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

4.2.3.1. Avaliação da prolactina plasmática em pacientes depressivos e controles após desafios

Para a avaliação da prolactina plasmática entre pacientes depressivos e controles após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial avaliada no ACTH: 43 pacientes depressivos e 28 controles após placebo, 39 pacientes depressivos e 27 controles após fludrocortisona, 37 pacientes depressivos e 26 controles após prednisolona e dexametasona e 28 pacientes depressivos e 26 controles após espironolactona. Os dados clínicos destas amostras estão descritos detalhadamente no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quanto à comparação dos **níveis de prolactina**, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), os **pacientes depressivos apresentaram níveis significativamente maiores de prolactina após a administração de placebo** ($t=2.78$; d.f.=67.7; $p=0.007$) do que os controles. Esses dados demonstram que pacientes depressivos apresentam níveis basais maiores de prolactina após o placebo do que os controles. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os grupos após a administração de fludrocortisona ($t=1.86$; d.f.=56.7; $p=0.07$), prednisolona ($t=1.42$; d.f.=61.0; $p=0.16$), dexametasona ($t=1.81$; d.f.=60.9; $p=0.07$) e espironolactona ($t=0.55$; d.f.=52.0; $p=0.58$). Na tabela 24 abaixo estão descritas as médias das concentrações de prolactina plasmática após os desafios entre pacientes depressivos e controles.

Tabela 24- Médias das concentrações de prolactina plasmática (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona

	Pacientes Depressivos Média ($\pm$epm)	Controles Média ($\pm$epm)	P
Prolactina plasmática placebo^a	2.8 ($\pm$ 0.06)	2.5 ($\pm$ 0.04)	0.007
Prolactina plasmática fludrocortisona^b	2.7 ($\pm$ 0.06)	2.5 ($\pm$ 0.03)	0.07
Prolactina plasmática prednisolona^c	2.6 ($\pm$ 0.05)	2.5 ($\pm$ 0.05)	0.16
Prolactina plasmática dexametasona^c	2.6 ($\pm$ 0.06)	2.5 ($\pm$ 0.05)	0.07
Prolactina plasmática espironolactona^d	2.7 ($\pm$ 0.05)	2.6 ($\pm$ 0.04)	0.58

Nota: ^a: n= 43 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; prolactina plasmática: pmol/L; epm: erro da média.

Nós também avaliamos se o tratamento com antipsicótico ou com inibidor seletivo da recaptação de serotonina teve algum efeito sobre os níveis de prolactina entre os pacientes depressivos após os desafios. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de antipsicóticos tanto após placebo (2.8 ($\pm$ 0.1) vs 2.7 ($\pm$ 0.07); $p=0.54$), quanto após fludrocortisona (2.8 ($\pm$ 0.1) vs 2.6 ($\pm$ 0.06); $p=0.11$), quanto após prednisolona (2.7 ($\pm$ 0.1) vs 2.5 ($\pm$ 0.05); $p=0.30$), após dexametasona (2.7 ($\pm$ 0.1) vs 2.6 ($\pm$ 0.06); $p=0.56$), quanto após espironolactona (2.7 ($\pm$ 0.09) vs 2.6 ($\pm$ 0.06); $p=0.30$).

Com relação ao uso de ISRS, também não encontramos diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de ISRS após placebo ($2.8 (\pm 0.08)$ vs $2.7 (\pm 0.09)$; $p=0.66$), após fludrocortisona ($2.7 (\pm 0.08)$ vs $2.7 (\pm 0.1)$; $p=0.96$), após prednisolona ($2.6 (\pm 0.07)$ vs $2.6 (\pm 0.07)$; $p=0.80$), após dexametasona ($2.6 (\pm 0.07)$ vs $2.7 (\pm 0.1)$; $p=0.65$) e após espironolactona ($2.7 (\pm 0.06)$ vs $2.8 (\pm 0.1)$; $p=0.50$).

Os níveis de prolactina após os desafios também foram analisados de acordo com o gênero, encontramos uma tendência das mulheres apresentarem níveis maiores de prolactina do que os homens após o placebo ($2.7 (\pm 0.05)$ vs $2.5 (\pm 0.06)$; $p=0.06$). Não encontramos diferenças significativas entre os gêneros nos níveis de prolactina após fludrocortisona ($2.7 (\pm 0.05)$ vs $2.6 (\pm 0.06)$; $p=0.23$), após prednisolona ($2.6 (\pm 0.04)$ vs $2.5 (\pm 0.07)$; $p=0.44$), após dexametasona ($2.6 (\pm 0.04)$ vs $2.6 (\pm 0.06)$; $p=0.14$) e após a espironolactona ($2.7 (\pm 0.04)$ vs $2.6 (\pm 0.05)$; $p=0.47$). Devido à tendência encontrada dos níveis de prolactina após o placebo diferirem de acordo com o gênero e os dados iniciais que demonstraram níveis maiores de prolactina nos pacientes depressivos, realizamos uma análise de variância de dois fatores, para verificar a origem dessa diferença. Quando analisado os níveis de prolactina após o placebo entre os grupos (pacientes depressivos vs controles) e entre os gêneros (feminino vs masculino), encontramos apenas uma tendência dos grupos diferirem em relação aos níveis de prolactina ($F= 3.22$; d.f.=1.0; $p=0.07$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os gêneros ($F= 2.00$; d.f.=1.0; $p=0.16$) e na interação entre grupo e gênero ($F= 0.22$; d.f.=1.0; $p=0.64$).

Para a comparação da prolactina entre os 5 desafios, foram avaliados os mesmos 26 pacientes depressivos e 26 controles pareados por gênero, idade e IMC utilizados nas análises do ACTH. Os dados sociodemográficos e clínicos destas amostras estão demonstrados em tabelas no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quando analisado os **níveis de prolactina plasmática entre pacientes depressivos e controles** após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=1015.42$; d.f.=4.0; $p<0.001$) e no efeito da **interação entre os grupos e os desafios** ($F=5.24$; d.f.=4.0; $p<0.001$), no entanto não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=1.88$; d.f.=1.0; $p=0.17$).

Devido à interação significativa encontrada entre os grupos e os desafios, foi aplicado o teste t para cada desafio entre os grupos. Os pacientes depressivos apresentaram níveis significativamente maiores de prolactina após o placebo do que os controles ($t=2.20$; d.f.=38.3; $p=0.03$). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina

após a administração da fludrocortisona ($t=1.15$; d.f.=37.0; $p=0.25$), da prednisolona ($t=1.45$; d.f.=50.0; $p=0.15$), da dexametasona ($t=1.72$; d.f.=44.5; $p=0.09$) e da espironolactona ($t=0.71$; d.f.=50.0; $p=0.48$) entre os grupos. Vide gráfico 7 abaixo.

Gráfico 7: Comparação dos níveis de prolactina plasmática após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: desafio: $F=1015.42$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente/controle): $F= 5.24$; d.f.=4.0; $p<0.001$; grupo: $F=1.88$; d.f.=1.0; $p=0.17$; * $p<0.05$.

Quando avaliado o efeito do tratamento com antipsicótico sobre os níveis de prolactina após os desafios entre os 26 pacientes depressivos desta amostra, 11 deles estavam em uso de antipsicóticos e 15 não faziam uso. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de antipsicóticos tanto após placebo (2.7 (± 0.1) vs 2.7 (± 0.1); $p=0.84$), quanto após fludrocortisona (2.7 (± 0.1) vs 2.6 (± 0.07); $p=0.27$), quanto após prednisolona (2.8 (± 0.1) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.12$), após dexametasona (2.8 (± 0.1) vs 2.6 (± 0.06); $p=0.22$), quanto após espironolactona (2.8 (± 0.1) vs 2.6 (± 0.06); $p=0.13$). Com relação ao tratamento com ISRS, 18 dos 26 pacientes estavam em uso de ISRS. Quando comparado entre os **pacientes com ou sem uso de ISRS**, encontramos **níveis significativamente maiores de prolactina após placebo nos pacientes que estavam em uso de ISRS** (2.8 (± 0.1) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.02$). Não encontramos diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de ISRS após fludrocortisona (2.7 (± 0.09) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.15$), após prednisolona (2.7 (± 0.09) vs 2.5 (± 0.08); $p=0.34$), após dexametasona (2.7 (± 0.09) vs 2.6 (± 0.1); $p=0.46$) e após espironolactona (2.7 (± 0.06) vs 2.7 (± 0.1); $p=0.80$).

Com relação ao gênero nesta amostra de 26 pacientes e 26 controles, encontramos uma tendência das mulheres apresentarem níveis maiores de prolactina do que os homens após o placebo (2.7 (± 0.06) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.06$) e após a dexametasona (2.6 (± 0.05) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.06$). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina, após a administração de fludrocortisona (2.6 (± 0.04) vs 2.5 (± 0.06); $p=0.30$), de prednisolona (2.6 (± 0.05) vs 2.5 (± 0.07); $p=0.26$) e de espironolactona (2.7 (± 0.05) vs 2.6 (± 0.05); $p=0.40$) entre os gêneros. Após realizarmos uma análise de variância de dois fatores, entre os grupos (pacientes depressivos vs controles) e entre os gêneros (feminino vs masculino), não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina após o placebo entre os grupos ($F= 2.12$; d.f.=1.0; $p=0.15$), entre os gêneros ($F= 2.73$; d.f.=1.0; $p=0.10$) e na interação entre grupo e gênero ($F= 0.48$; d.f.=1.0; $p=0.49$).

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado os níveis de prolactina após os desafios nos pacientes depressivos através da análise de variância de medidas repetidas, não encontramos diferença significativa entre os desafios ($F= 1.42$; d.f.=4.0; $p=0.23$). Pacientes depressivos apresentaram níveis semelhantes de prolactina tanto entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), quanto entre o placebo e a prednisolona ($p=0.97$), o placebo e a dexametasona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$), a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$), a prednisolona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=1.00$), conforme demonstrado no gráfico 8.

Já nos controles encontramos diferença significativa nos níveis de prolactina entre os desafios ($F= 4.34$; d.f.=4.0; $p=0.003$). **Os controles apresentaram diferenças significativas entre a prednisolona e a espironolactona** ($p=0.01$) e tenderam a apresentar diferença nos níveis de prolactina entre o placebo e a espironolactona ($p=0.06$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a prednisolona ($p=1.00$), o placebo e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.19$), a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=0.09$).

Estes dados indicam que diferente dos pacientes depressivos que respondem de forma semelhante aos desafios, **os controles apresentam níveis diferentes de prolactina entre a prednisolona e a espironolactona**, conforme demonstrado no gráfico 9.

Gráfico 8: Comparação dos níveis de prolactina após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F= 1.42$; d.f.=4.0; $p=0.23$.

Gráfico 9: Comparação dos níveis de prolactina após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F= 4.34$; d.f.=4.0; $p=0.003$; ** $p\leq 0.01$.

4.2.3.2. Avaliação da prolactina plasmática em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Para a comparação da prolactina plasmática entre os 5 desafios entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce, os 26 pacientes depressivos pareados por gênero,

idade e IMC com os 26 controles, foram divididos em 2 grupos de acordo com o estresse precoce. Após a divisão da amostra inicial de 26 pacientes em 17 pacientes depressivos com EP e 9 pacientes depressivos sem EP, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao gênero, idade e IMC, como demonstrado na tabela 14 no item 4.2.1.2 referente ao ACTH.

Quando analisado os níveis de prolactina plasmática entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos diferença significativa entre os grupos ($F=7.80$; d.f.=1.0; $p=0.01$), porém não foram encontradas diferenças significativas entre os desafios ($F=1.18$; d.f.=4.0; $p=0.32$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.09$; d.f.=4.0; $p=0.98$).

Após a aplicação do teste t para cada desafio entre os grupos, **os pacientes depressivos sem EP apresentaram níveis significativamente maiores de prolactina após a fludrocortisona** ($t=-2.39$; d.f.=24.0; $p=0.02$), a **prednisolona** ($t=-2.16$; d.f.=24.0; $p=0.04$), a **dexametasona** ($t=-2.66$; d.f.=24.0; $p=0.01$) e a **espironolactona** ($t=-3.07$; d.f.=24.0; $p=0.005$) do que os pacientes com EP. Embora os pacientes sem EP apresentem níveis maiores de prolactina após o placebo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($t=-1.73$; d.f.=24.0; $p=0.09$), conforme demonstrado no gráfico 10 abaixo.

Gráfico 10: Comparação dos níveis de prolactina plasmática após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: desafio: $F= 1.18$; d.f.=4.0; $p=0.32$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F= 0.09$; d.f.=4.0; $p=0.98$; grupo: $F= 7.80$; d.f.=1.0; $p=0.01$; * $p<0.05$; ** $p\leq 0.01$.

Conforme descrito no item acima 4.2.3.2, com relação ao efeito do tratamento com antipsicótico sobre os níveis de prolactina após os desafios, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de antipsicóticos após placebo ($p=0.84$), após fludrocortisona ($p=0.27$), após prednisolona ($p=0.12$), dexametasona ($p=0.22$) e após espironolactona ($p=0.13$). Encontramos níveis significativamente maiores de prolactina após placebo nos pacientes que estavam em uso de ISRS ($p=0.02$). No entanto, não encontramos diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes com ou sem uso de ISRS após fludrocortisona ($p=0.15$), prednisolona ($p=0.34$), dexametasona ($p=0.46$) e após espironolactona ($p=0.80$).

Com relação ao gênero nesta amostra de pacientes depressivos com sem estresse precoce, não encontramos diferenças significativas nos níveis de prolactina entre os pacientes do gênero feminino e masculino após o placebo ($2.8 (\pm 0.09)$ vs $2.5 (\pm 0.2)$; $p=0.22$), a fludrocortisona ($2.6 (\pm 0.07)$ vs $2.6 (\pm 0.2)$; $p=0.71$), a prednisolona ($2.6 (\pm 0.08)$ vs $2.7 (\pm 0.1)$; $p=0.72$), a dexametasona ($2.7 (\pm 0.07)$ vs $2.6 (\pm 0.2)$; $p=0.68$) e a espironolactona ($2.7 (\pm 0.06)$ vs $2.7 (\pm 0.1)$; $p=0.83$).

Para as análises de correlações entre a prolactina e as medidas psicométricas entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial maior avaliada no ACTH plasmático (após placebo: 30 pacientes com EP e 13 sem EP, após fludrocortisona: 27 pacientes com EP e 12 sem EP, após prednisolona e dexametasona: 25 pacientes com EP e 12 sem EP e após espironolactona: 19 pacientes com EP e 9 sem EP). Os dados das correlações entre a prolactina após cada desafio e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce estão detalhados nas tabelas a seguir.

Tabela 25- Correlação entre a prolactina plasmática (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.17 <i>p</i> = 0.35	r= -0.12 <i>p</i> = 0.55	r= -0.09 <i>p</i> = 0.64	r= -0.11 <i>p</i> = 0.60	r= 0.06 <i>p</i> = 0.80
MADRS	r= -0.26 <i>p</i> = 0.16	r= -0.08 <i>p</i> = 0.67	r= -0.08 <i>p</i> = 0.68	r= -0.18 <i>p</i> = 0.39	r= 0.07 <i>p</i> = 0.77
BDI-II	r= 0.14 <i>p</i> = 0.46	r= 0.14 <i>p</i> = 0.47	r= 0.09 <i>p</i> = 0.65	r= 0.19 <i>p</i> = 0.35	r= 0.29 <i>p</i> = 0.23
BAI	r= 0.18 <i>p</i> = 0.32	r= 0.39 <i>p</i> = 0.04*	r= 0.15 <i>p</i> = 0.46	r= 0.10 <i>p</i> = 0.63	r= 0.30 <i>p</i> = 0.21
BHS	r= -0.06 <i>p</i> = 0.76	r= 0.03 <i>p</i> = 0.86	r= 0.13 <i>p</i> = 0.53	r= -0.06 <i>p</i> = 0.77	r= 0.14 <i>p</i> = 0.57
BSI	r= -0.01 <i>p</i> = 0.95	r= 0.16 <i>p</i> = 0.41	r= 0.45 <i>p</i> = 0.02*	r= 0.19 <i>p</i> = 0.36	r= 0.67 <i>p</i> = 0.002**
BIS-11	r= -0.06 <i>p</i> = 0.73	r= -0.06 <i>p</i> = 0.75	r= 0.35 <i>p</i> = 0.08	r= 0.21 <i>p</i> = 0.31	r= 0.33 <i>p</i> = 0.16
PSQI	r= -0.04 <i>p</i> = 0.86	r= -0.11 <i>p</i> = 0.67	r= 0.29 <i>p</i> = 0.31	r= 0.12 <i>p</i> = 0.68	r= 0.28 <i>p</i> = 0.33
CTQ	r= 0.02 <i>p</i> = 0.92	r= 0.13 <i>p</i> = 0.51	r= -0.16 <i>p</i> = 0.44	r= -0.09 <i>p</i> = 0.67	r= 0.10 <i>p</i> = 0.68

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 30 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * *p*<0.05, ** *p*<0.01.

Conforme demonstrado na tabela 25 acima, nos **pacientes com EP** encontramos uma **correlação positiva de fraca intensidade** entre os níveis de **prolactina após fludrocortisona** e os **sintomas de ansiedade** avaliados através do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI: *p*=0.04).

Encontramos também uma **correlação positiva de moderada intensidade** entre os níveis de **prolactina após prednisolona** e os escores da Escala **de Ideação Suicida** de Beck (BSI: *p*=0.02) e após a **espironolactona** e os escores da **BSI** (*p*=0.002). Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de prolactina após placebo e após dexametasona e as medidas psicométricas.

Tabela 26- Correlação entre a prolactina plasmática (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.07 p= 0.80	r= 0.04 p= 0.90	r= 0.18 p= 0.57	r= 0.36 p= 0.24	r= 0.42 p= 0.26
MADRS	r= -0.36 p= 0.22	r= -0.33 p= 0.29	r= -0.21 p= 0.49	r= -0.09 p= 0.78	r= 0.30 p= 0.43
BDI-II	r= -0.24 p= 0.42	r= -0.18 p= 0.57	r= -0.11 p= 0.72	r= -0.11 p= 0.71	r= -0.03 p= 0.93
BAI	r= 0.23 p= 0.43	r= 0.30 p= 0.33	r= 0.08 p= 0.78	r= -0.12 p= 0.69	r= 0.004 p= 0.99
BHS	r= -0.05 p= 0.87	r= 0.009 p= 0.98	r= -0.03 p= 0.92	r= -0.13 p= 0.68	r= 0.31 p= 0.41
BSI	r= 0.08 p= 0.79	r= -0.16 p= 0.61	r= 0.02 p= 0.94	r= 0.09 p= 0.76	r= 0.42 p= 0.25
BIS-11	r= 0.06 p= 0.83	r= 0.05 p= 0.88	r= 0.12 p= 0.70	r= 0.10 p= 0.74	r= -0.31 p= 0.41
PSQI	r= 0.31 p= 0.55	r= -0.10 p= 0.87	r= -0.18 p= 0.76	r= -0.07 p= 0.91	r= -0.21 p= 0.73
CTQ	r= 0.23 p= 0.45	r= 0.37 p= 0.23	r= 0.45 p= 0.14	r= 0.34 p= 0.28	r= -0.29 p= 0.44

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 13 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP.

Com relação aos pacientes sem EP não foram encontradas correlações significativas entre a prolactina após os desafios e as medidas psicométricas. Vide tabela 26 acima.

4.2.4. Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S) plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

4.2.4.1. Avaliação do DHEA-S plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

Para a avaliação do DHEA-S plasmático, entre pacientes depressivos e controles após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial avaliada no ACTH plasmático. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação à idade, o gênero e o IMC nas amostras avaliadas: placebo (idade: $p=0.20$; gênero: $p=0.08$; IMC: $p=0.12$), fludrocortisona (idade: $p=0.12$; gênero: $p=0.07$; IMC: $p=0.21$), dexametasona e prednisolona (idade: $p=0.16$; gênero: $p=0.07$; IMC: $p=0.21$), espironolactona (idade: $p=0.42$; gênero:

$p=0.09$; IMC: $p=0.31$). Os dados clínicos destas amostras podem ser conferidos com mais detalhes no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quanto à comparação dos níveis de DHEA-S, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), os **pacientes depressivos apresentaram níveis significativamente menores de DHEA-S do que os controles, após todos os desafios: placebo** ($t=-3.09$; d.f.=69.0; $p=0.003$), **fludrocortisona** ($t=-2.77$; d.f.=64.0; $p=0.007$), **prednisolona** ($t=-2.71$; d.f.=61.0; $p=0.009$), **dexametasona** ($t=-3.28$; d.f.=61.0; $p=0.002$) e após **espirolactona** ($t=-3.86$; d.f.=39.3; $p<0.001$). Na tabela 27 abaixo estão descritas as médias dos DHEA-S plasmáticos após os desafios entre pacientes depressivos e controles.

Tabela 27- Médias das concentrações de DHEA-S plasmático (log) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espirolactona

	Pacientes Depressivos Média ($\pm$ epm)	Controles Média ($\pm$ epm)	P
DHEA-S plasmático placebo^a	3.30 ($\pm$ 0.05)	3.54 ($\pm$ 0.05)	0.003
DHEA-S plasmático fludrocortisona^b	3.27 ($\pm$ 0.05)	3.49 ($\pm$ 0.05)	0.007
DHEA-S plasmático prednisolona^c	3.16 ($\pm$ 0.06)	3.39 ($\pm$ 0.03)	0.009
DHEA-S plasmático dexametasona^c	3.16 ($\pm$ 0.06)	3.45 ($\pm$ 0.05)	0.002
DHEA-S plasmático espirolactona^d	3.27 ($\pm$ 0.07)	3.58 ($\pm$ 0.03)	<0.001

Nota: ^a: n= 43 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; DHEA-S plasmático: nmol/L; epm: erro da média.

Os níveis de DHEA-S após os desafios também foram analisados de acordo com o gênero, **as mulheres apresentaram níveis significativamente menores de DHEA-S do que os homens** tanto após o **placebo** (3.33 ($\pm$ 0.04) vs 3.55 ($\pm$ 0.07); $p=0.01$), quanto após a **fludrocortisona** (3.28 ($\pm$ 0.04) vs 3.55 ($\pm$ 0.06); $p=0.002$), após a **prednisolona** (3.19 ($\pm$ 0.05) vs 3.41 ($\pm$ 0.04); $p=0.003$) e após a **dexametasona** (3.18 ($\pm$ 0.05) vs 3.52 ($\pm$ 0.05); $p=0.001$). Não encontramos diferenças significativas entre mulheres e homens nos níveis de DHEA-S após a espirolactona (3.38 ($\pm$ 0.05) vs 3.51 ($\pm$ 0.07); $p=0.16$). Devido às diferenças encontradas nos níveis de DHEA-S após o placebo, a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona de acordo com o gênero e os dados iniciais que demonstram níveis menores de DHEA-S nos pacientes depressivos após estes desafios, foram realizadas análises de variância de dois fatores, para verificar a origem dessas diferenças. Quando analisado os níveis de DHEA-S após o placebo entre os grupos (pacientes depressivos vs controles) e entre os gêneros (feminino vs masculino), **encontramos diferenças significativas em relação aos níveis de DHEA-S entre os grupos** ($F=7.56$; d.f.=1.0; $p=0.008$) e **entre os gêneros** ($F=4.34$;

d.f.=1.0; $p=0.04$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e gênero ($F=0.53$; d.f.=1.0; $p=0.46$). Em relação aos **níveis de DHEA-S após a fludrocortisona**, também encontramos **diferenças significativas entre os grupos** ($F=4.53$; d.f.=1.0; $p=0.03$) e **entre os gêneros** ($F=7.14$; d.f.=1.0; $p=0.01$), mas não encontramos diferença significativa na interação entre grupo e gênero ($F=0.03$; d.f.=1.0; $p=0.85$). **Após prednisolona**, encontramos **diferença significativa nos níveis de DHEA-S** entre os gêneros ($F=3.85$; d.f.=1.0; $p=0.05$) e uma tendência dos grupos diferirem ($F=3.45$; d.f.=1.0; $p=0.06$). Não foram encontradas diferenças na interação entre grupo e gênero ($F=0.46$; d.f.=1.0; $p=0.50$). Com relação aos **níveis de DHEA-S após a dexametasona**, encontramos diferenças significativas **entre os grupos** ($F=6.70$; d.f.=1.0; $p=0.01$) e **entre os gêneros** ($F=9.62$; d.f.=1.0; $p=0.003$), porém não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e gênero ($F=0.03$; d.f.=1.0; $p=0.86$).

Com relação à idade, não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de DHEA-S após placebo ($r=-0.22$; $p=0.14$), após fludrocortisona ($r=-0.29$; $p=0.07$), após prednisolona ($r=-0.28$; $p=0.09$), após dexametasona ($r=-0.26$; $p=0.11$) e após espironolactona ($r=-0.20$; $p=0.30$) e a idade nos pacientes depressivos. Também não encontramos correlações significativas entre a idade e os níveis de DHEA-S após placebo ($r=-0.25$; $p=0.19$), após fludrocortisona ($r=-0.22$; $p=0.26$), após prednisolona ($r=-0.17$; $p=0.40$), após dexametasona ($r=-0.22$; $p=0.27$) e após espironolactona ($r=-0.30$; $p=0.13$) nos controles. Com relação ao IMC e os níveis de DHEA-S após os desafios, não foram encontradas correlações significativas nos pacientes depressivos (placebo: $r=-0.05$; $p=0.73$; fludrocortisona: $r=0.07$; $p=0.69$; prednisolona: $r=0.12$; $p=0.49$; dexametasona: $r=0.15$; $p=0.38$; espironolactona: $r=-0.15$; $p=0.43$) e nos controles (placebo: $r=0.17$; $p=0.39$; fludrocortisona: $r=0.28$; $p=0.15$; prednisolona: $r=0.10$; $p=0.60$; dexametasona: $r=0.18$; $p=0.37$; espironolactona: $r=0.09$; $p=0.64$).

Para a comparação do DHEA-S plasmático entre os 5 desafios, foram avaliados os mesmos 26 pacientes depressivos e 26 controles pareados por gênero ($p=0.11$), idade ($p=0.35$) e IMC ($p=0.47$), utilizados nas análises do ACTH. Os dados sociodemográficos e clínicos destas amostras estão descritos detalhadamente no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quando analisado os níveis de DHEA-S, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), entre pacientes depressivos e controles após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=12.01$; d.f.=1.0; $p=0.001$)

e entre os desafios ($F=15.69$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre desafios e grupos ($F=0.51$; d.f.=4.0; $p=0.72$).

Após a aplicação do teste t para cada desafio entre os grupos, os **pacientes depressivos** apresentaram **níveis significativamente menores de DHEA-S** tanto após o **placebo** ($t=-2.97$; d.f.=50.0; $p=0.004$), quanto após a **fludrocortisona** ($t=-3.12$; d.f.=50.0; $p=0.003$), a **prednisolona** ($t=-2.65$; d.f.=36.0; $p=0.01$), a **dexametasona** ($t=-3.30$; d.f.=50.0; $p=0.002$) e a **espirolactona** ($t=-3.70$; d.f.=43.3; $p=0.001$) **do que os controles**. Vide gráfico 11 abaixo.

Gráfico 11: Comparação dos níveis de DHEA-S plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espirolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: desafio: $F=15.69$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente/controle): $F=0.51$; d.f.=4.0; $p=0.72$; grupo: $F=12.01$; d.f.=1.0; $p=0.001$; ** $p\leq 0.01$; *** $p\leq 0.001$.

Com relação ao gênero nesta amostra de 26 pacientes e 26 controles, **as mulheres apresentaram níveis significativamente menores de DHEA-S do que os homens** tanto após o **placebo** ($3.35 (\pm 0.05)$ vs $3.60 (\pm 0.06)$; $p=0.009$), quanto após a **fludrocortisona** ($3.28 (\pm 0.05)$ vs $3.54 (\pm 0.07)$; $p=0.007$), após a **prednisolona** ($3.22 (\pm 0.05)$ vs $3.40 (\pm 0.04)$; $p=0.05$) e após a **dexametasona** ($3.20 (\pm 0.06)$ vs $3.52 (\pm 0.06)$; $p=0.001$). Não encontramos diferenças significativas entre mulheres e homens nos níveis de DHEA-S após a espirolactona ($3.42 (\pm 0.04)$ vs $3.55 (\pm 0.05)$; $p=0.07$). Devido às diferenças encontradas nos níveis de DHEA-S após o placebo, a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona de acordo com o gênero e os dados iniciais que demonstram níveis menores de DHEA-S nos

pacientes depressivos após estes desafios, foram realizadas análises de variância de dois fatores, para verificar a origem dessas diferenças. Quando analisado os níveis de DHEA-S após o placebo entre os grupos (pacientes depressivos *vs* controles) e entre os gêneros (feminino *vs* masculino), encontramos **diferenças significativas em relação aos níveis de DHEA-S entre os grupos** ($F=5.78$; d.f.=1.0; $p=0.02$) e **entre os gêneros** ($F=4.90$; d.f.=1.0; $p=0.03$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e gênero ($F=0.02$; d.f.=1.0; $p=0.89$). Em relação aos níveis de **DHEA-S após a fludrocortisona**, também encontramos **diferenças significativas entre os grupos** ($F=6.40$; d.f.=1.0; $p=0.01$) e **entre os gêneros** ($F=5.19$; d.f.=1.0; $p=0.03$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e gênero ($F=0.01$; d.f.=1.0; $p=0.90$). **Após prednisolona, encontramos diferenças significativas nos níveis de DHEA-S entre os grupos** ($F=4.00$; d.f.=1.0; $p=0.05$), porém não foram encontradas diferenças entre os gêneros ($F=2.51$; d.f.=1.0; $p=0.12$) e na interação entre grupo e gênero ($F=0.09$; d.f.=1.0; $p=0.75$). Com relação aos **níveis de DHEA-S após a dexametasona**, encontramos diferenças significativas entre os grupos ($F=7.72$; d.f.=1.0; $p=0.008$) e entre os gêneros ($F=8.64$; d.f.=1.0; $p=0.005$), porém não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e gênero ($F=0.15$; d.f.=1.0; $p=0.69$).

Com relação à idade e os níveis de DHEA-S após os desafios nos 26 pacientes depressivos, não foram encontradas correlações significativas após placebo ($r=-0.30$; $p=0.12$), após fludrocortisona ($r=-0.31$; $p=0.12$), após prednisolona ($r=-0.30$; $p=0.13$), dexametasona ($r=-0.26$; $p=0.19$) e após espironolactona ($r=-0.20$; $p=0.33$). Também não encontramos correlações significativas entre a idade e o DHEA-S nos 26 controles após placebo ($r=-0.23$; $p=0.26$), após fludrocortisona ($r=-0.30$; $p=0.12$), após prednisolona ($r=-0.17$; $p=0.40$), dexametasona ($r=-0.22$; $p=0.27$) e após espironolactona ($r=-0.30$; $p=0.13$). Com relação ao IMC e os níveis de DHEA-S após os desafios, não foram encontradas correlações significativas nos pacientes depressivos (placebo: $r=0.09$; $p=0.66$; fludrocortisona: $r=0.01$; $p=0.96$; prednisolona: $r=0.02$; $p=0.91$; dexametasona: $r=0.02$; $p=0.93$; espironolactona: $r=-0.04$; $p=0.82$) e nos controles (placebo: $r=0.14$; $p=0.47$; fludrocortisona: $r=0.24$; $p=0.23$; prednisolona: $r=0.11$; $p=0.60$; dexametasona: $r=0.18$; $p=0.37$; espironolactona: $r=0.09$; $p=0.64$).

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado os níveis de DHEA-S após os desafios nos pacientes depressivos através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos diferença significativa entre os desafios ($F=7.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Pacientes depressivos

apresentaram diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.006$), o placebo e a prednisolona ($p<0.001$), o placebo e a dexametasona ($p=0.001$) e entre a fludrocortisona e a dexametasona ($p=0.03$). Não foram encontradas diferenças nos níveis de DHEA-S entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.34$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.59$), a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$), a prednisolona e a espironolactona ($p=0.10$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=0.08$) nos pacientes depressivos, conforme demonstrado no gráfico 12.

Nos controles também encontramos diferença significativa nos níveis de DHEA-S entre os desafios ($F=9.15$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas entre o **placebo e a fludrocortisona** ($p=0.03$), o **placebo e a prednisolona** ($p=0.004$), o **placebo e a dexametasona** ($p=0.04$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.09$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.85$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$). Estes dados demonstram **que tanto pacientes depressivos quanto controles apresentam níveis menores de DHEA-S após a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona em relação ao placebo** e não apresentam diferenças nos níveis de DHEA-S entre o placebo e a espironolactona. No entanto, diferente dos pacientes depressivos que apresentam níveis semelhantes de DHEA-S entre a prednisolona e a dexametasona e a espironolactona, **os controles apresentam níveis diferentes de DHEA-S entre a prednisolona e a dexametasona e a espironolactona**, conforme demonstrado no gráfico 13.

Gráfico 12: Comparação dos níveis de DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F=7.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p\leq 0.001$

Gráfico 13: Comparação dos níveis de DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F=9.15$; d.f.=4.0; $p<0.001$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p\leq 0.001$.

Os dados do cortisol plasmático e do DHEA-S plasmático, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), também foram analisados a partir da **proporção de cortisol/DHEA-S** após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs

espironolactona), nesta amostra de 26 pacientes depressivos e 26 controles, através da análise de variância de medidas repetidas. Encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=4.97$; d.f.=1.0; $p=0.03$) e **entre os desafios** ($F=86.80$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre desafios e grupos ($F=0.09$; d.f.=4.0; $p=0.98$).

Após a aplicação do teste t para cada desafio entre os grupos, **a proporção de cortisol/DHEA-S foi significativamente maior** nos pacientes **depressivos do que nos controles após o placebo** ($t=2.06$; d.f.=40.2; $p=0.04$) e **após a espironolactona** ($t=2.43$; d.f.=50.0; $p=0.01$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles após a fludrocortisona ($t=1.57$; d.f.=37.9; $p=0.12$), a prednisolona ($t=1.45$; d.f.=50.0; $p=0.15$) e a dexametasona ($t=1.75$; d.f.=50.0; $p=0.08$) na proporção de cortisol/DHEA-S, conforme demonstrado no gráfico 14 abaixo.

Gráfico 14: Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: desafio: $F=86.80$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente/controle): $F=0.09$; d.f.=4.0; $p=0.98$; grupo: $F=4.97$; d.f.=1.0; $p=0.03$; cortisol plasmático: nmol/L; DHEA-S plasmático: nmol/L; * $p<0.05$; ** $p\leq 0.01$.

Com relação à **avaliação do gênero**, a proporção de **cortisol/DHEA-S** foi significativamente **maior nas mulheres do que os homens após o placebo** ($0.80 (\pm 0.01)$ vs $0.72 (\pm 0.01)$; $p=0.004$), **a fludrocortisona** ($0.78 (\pm 0.02)$ vs $0.69 (\pm 0.01)$; $p=0.007$) e **a prednisolona** ($0.72 (\pm 0.02)$ vs $0.65 (\pm 0.02)$; $p=0.04$). Não encontramos diferenças significativas entre mulheres e homens na proporção de cortisol/DHEA-S após a

dexametasona ($0.57 (\pm 0.02)$ vs $0.51 (\pm 0.02)$; $p=0.12$) e a espironolactona ($0.80 (\pm 0.01)$ vs $0.76 (\pm 0.01)$; $p=0.07$). Devido à diferença encontrada na proporção de cortisol/DHEA-S após o placebo entre os gêneros e os achados iniciais de que a proporção de cortisol/DHEA-S foi significativamente maior nos pacientes depressivos após o placebo, foram realizadas análises de variância de dois fatores, para verificar a origem dessa diferença. Encontramos **diferença significativa entre os gêneros** ($F=7.86$; d.f.=1.0; $p=0.007$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=1.07$; d.f.=1.0; $p=0.30$) e na interação entre grupo e gênero ($F=1.50$; d.f.=1.0; $p=0.22$).

Não foram encontradas correlações significativas entre a idade e a proporção de cortisol/DHEA-S nos pacientes depressivos após placebo ($r=0.28$; $p=0.16$), após fludrocortisona ($r=0.26$; $p=0.19$), após prednisolona ($r=0.28$; $p=0.15$), após dexametasona ($r=0.06$; $p=0.74$) e após espironolactona ($r=0.21$; $p=0.28$). Também não encontramos correlações significativas entre a idade e a proporção de cortisol/DHEA-S após placebo ($r=0.15$; $p=0.46$), após fludrocortisona ($r=0.17$; $p=0.39$), após prednisolona ($r=-0.11$; $p=0.57$), após dexametasona ($r=0.24$; $p=0.23$) e após espironolactona ($r=-0.11$; $p=0.58$) nos controles. Com relação ao IMC e a proporção de cortisol/DHEA-S após os desafios, não foram encontradas correlações significativas nos pacientes depressivos após placebo ($r=-0.08$; $p=0.67$), fludrocortisona ($r=0.05$; $p=0.80$), prednisolona ($r=0.006$; $p=0.98$), dexametasona ($r=0.15$; $p=0.46$) e espironolactona ($r=-0.003$; $p=0.99$). Encontramos uma **correlação negativa de fraca intensidade entre o IMC e a proporção de cortisol/DHEA-S após o placebo** ($r=-0.38$; $p=0.05$) nos controles. Não foram encontradas correlações significativas entre o IMC e o cortisol/DHEA-S após os demais desafios (fludrocortisona: $r=-0.23$; $p=0.26$; prednisolona: $r=0.04$; $p=0.85$; dexametasona: $r=-0.20$; $p=0.32$; espironolactona: $r=-0.19$; $p=0.35$) nos controles.

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado a **proporção de cortisol/DHEA-S** após os desafios nos pacientes depressivos através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F= 32.53$; d.f.=4.0; $p<0.001$). **Pacientes depressivos** apresentaram **diferenças significativas** entre o placebo e a prednisolona ($p=0.002$), o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a prednisolona e a dexametasona ($p<0.001$), a prednisolona e a espironolactona ($p=0.05$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças na proporção de cortisol/DHEA-S entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.29$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a

prednisolona ($p=0.24$) e entre a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$) nos pacientes depressivos, conforme demonstrado no gráfico 15.

Nos **controles** também encontramos diferença significativa na proporção de **cortisol/DHEA-S entre os desafios** ($F=63.01$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram **diferenças significativas** entre o **placebo e a prednisolona** ($p=0.001$), o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p=0.03$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.54$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.16$). Estes dados demonstram que tanto **pacientes depressivos quanto controles** apresentam um **comportamento semelhante com relação à proporção de cortisol/DHEA-S após prednisolona e dexametasona em relação ao placebo** e não apresentam diferença na proporção de cortisol/DHEA-S entre o placebo e a fludrocortisona e a espironolactona. No entanto, diferente dos pacientes depressivos que apresentam níveis semelhantes na proporção de cortisol/DHEA-S entre a fludrocortisona e a espironolactona, **os controles apresentam diferença na proporção de cortisol/DHEA-S entre a fludrocortisona e a espironolactona**, conforme demonstrado no gráfico 16.

Gráfico 15: Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F=32.53$; d.f.=4.0; $p<0.001$; cortisol plasmático: nmol/L; DHEA-S plasmático: nmol/L; * $p\leq 0.05$; ** $p\leq 0.01$; *** $p\leq 0.001$.

Gráfico 16: Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles.
 Nota: desafio: $F=63.01$; d.f.=4.0; $p<0.001$; cortisol plasmático: nmol/L; DHEA-S plasmático: nmol/L; * $p<0.05$; *** $p\leq 0.001$.

4.2.4.2. Avaliação do DHEA-S plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Para a comparação do DHEA-S plasmático entre os 5 desafios entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce, os 26 pacientes depressivos foram divididos em 2 grupos de acordo com o estresse precoce. Após a divisão da amostra inicial de 26 pacientes em 17 pacientes depressivos com EP e 9 pacientes depressivos sem EP, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao gênero ($p=0.66$), idade ($p=0.93$) e IMC ($p=0.74$), como demonstrado na tabela 14 no item 4.2.1.2 referente ao ACTH.

Quando analisado os níveis de DHEA-S plasmático entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=8.87$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto **pacientes depressivos com e sem EP** apresentaram **diferenças nos níveis de DHEA-S** entre o **placebo e a fludrocortisona** ($p=0.006$), o **placebo e a prednisolona** ($p<0.001$) e o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.01$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.04$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p=0.03$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a

fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.25$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.32$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$) nos 2 grupos nos níveis de DHEA-S.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.15$; d.f.=1.0; $p=0.69$) e na interação entre desafios e grupos ($F=1.68$; d.f.=4.0; $p=0.16$), conforme demonstrado no gráfico 17 abaixo.

Gráfico 17: Comparação dos níveis de DHEA-S plasmático após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: desafio: $F= 8.87$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F= 1.68$; d.f.=4.0; $p=0.16$; grupo: $F= 0.15$; d.f.=1.0; $p=0.69$.

Com relação ao gênero nesta amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce, as **mulheres apresentaram níveis significativamente menores de DHEA-S do que os homens após a dexametasona** ($3.1 (\pm 0.08)$ vs $3.3 (\pm 0.06)$; $p=0.04$). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de DHEA-S entre os pacientes do gênero feminino e masculino após placebo ($3.2 (\pm 0.08)$ vs $3.4 (\pm 0.06)$; $p=0.25$), fludrocortisona ($3.2 (\pm 0.08)$ vs $3.4 (\pm 0.07)$; $p=0.24$), prednisolona ($3.1 (\pm 0.09)$ vs $3.3 (\pm 0.05)$; $p=0.14$) e espironolactona ($3.3 (\pm 0.06)$ vs $3.3 (\pm 0.05)$; $p=0.65$).

Não foram encontradas correlações significativas entre a idade e os níveis de DHEA-S após placebo ($r=-0.35$; $p=0.17$), após fludrocortisona ($r=-0.40$; $p=0.11$), após prednisolona ($r=-0.33$; $p=0.19$), após dexametasona ($r=-0.30$; $p=0.23$) e após espironolactona ($r=-0.32$; $p=0.21$) nos pacientes depressivos com EP. Também não encontramos correlações significativas nos pacientes sem EP entre a idade e os níveis de DHEA-S após placebo ($r=-0.27$; $p=0.47$), após fludrocortisona ($r=-0.24$; $p=0.52$), após prednisolona ($r=-0.28$; $p=0.45$),

após dexametasona ($r=-0.26$; $p=0.49$) e após espironolactona ($r=0.04$; $p=0.91$). Com relação ao IMC e os níveis de DHEA-S após os desafios, não foram encontradas correlações significativas nos pacientes depressivos com EP (placebo: $r=0.18$; $p=0.48$; fludrocortisona: $r=0.08$; $p=0.77$; prednisolona: $r=0.09$; $p=0.72$; dexametasona: $r=0.03$; $p=0.90$; espironolactona: $r=0.14$; $p=0.59$) e sem EP (placebo: $r=0.02$; $p=0.95$; fludrocortisona: $r=-0.03$; $p=0.94$; prednisolona: $r=-0.01$; $p=0.96$; dexametasona: $r=0.02$; $p=0.94$; espironolactona: $r=-0.32$; $p=0.40$).

Os dados do cortisol plasmático e do DHEA-S plasmático, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), também foram analisados a partir da proporção de cortisol/DHEA-S após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas, nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=27.94$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto **pacientes depressivos com e sem EP** apresentaram **diferenças na proporção de cortisol/DHEA-S entre o placebo e a prednisolona** ($p=0.006$), o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.80$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.23$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a espironolactona ($p=0.17$) nos pacientes com e sem EP.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.32$; d.f.=1.0; $p=0.57$) e na interação entre desafios e grupos ($F=1.92$; d.f.=4.0; $p=0.11$). Vide gráfico 18.

Gráfico 18: Comparação da proporção de Cortisol/DHEA-S após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: desafio: $F=27.94$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F= 1.92$; d.f.=4.0; $p=0.11$; grupo: $F=0.32$; d.f.=1.0; $p=0.57$; cortisol plasmático: nmol/L; DHEA-S plasmático: nmol/L.

Com relação à avaliação do gênero, a **proporção de cortisol/DHEA-S foi significativamente maior nas mulheres do que os homens após o placebo** ($0.83 (\pm 0.02)$ vs $0.71 (\pm 0.03)$; $p=0.04$). Não encontramos diferenças significativas entre mulheres e homens na proporção de cortisol/DHEA-S após a fludrocortisona ($0.79 (\pm 0.03)$ vs $0.70 (\pm 0.04)$; $p=0.16$), a prednisolona ($0.74 (\pm 0.03)$ vs $0.66 (\pm 0.02)$; $p=0.29$), a dexametasona ($0.61 (\pm 0.03)$ vs $0.49 (\pm 0.02)$; $p=0.08$) e a espironolactona ($0.81 (\pm 0.02)$ vs $0.81 (\pm 0.01)$; $p=0.75$).

Com relação à idade, **nos pacientes com EP encontramos uma correlação positiva entre a idade e a proporção de cortisol/DHEA-S após a espironolactona** ($r=0.55$; $p=0.02$). Não foram encontradas correlações significativas entre a idade e a proporção de cortisol/DHEA-S após os demais desafios nos pacientes com EP (placebo: $r=0.43$; $p=0.08$; fludrocortisona: $r=0.39$; $p=0.12$; prednisolona: $r=0.22$; $p=0.40$; dexametasona: $r=0.03$; $p=0.89$). **Nos pacientes sem EP encontramos uma correlação negativa entre idade e a proporção de cortisol/DHEA-S após a espironolactona** ($r=-0.71$; $p=0.03$). Não foram encontradas correlações significativas entre a idade e a proporção de cortisol/DHEA-S após placebo ($r=0.11$; $p=0.76$), após fludrocortisona ($r=0.14$; $p=0.72$), após prednisolona ($r=0.40$; $p=0.28$) e após dexametasona ($r=0.11$; $p=0.76$) nos pacientes sem EP. Com relação ao IMC e os níveis de DHEA-S após os desafios, não foram encontradas correlações significativas nos pacientes depressivos com EP (placebo: $r=-0.27$; $p=0.30$; fludrocortisona: $r=0.08$; $p=0.76$;

prednisolona: $r=0.08$; $p=0.76$; dexametasona: $r=0.45$; $p=0.07$; espironolactona: $r=-0.16$; $p=0.54$) e sem EP (placebo: $r=0.05$; $p=0.90$; fludrocortisona: $r=0.003$; $p=0.99$; prednisolona: $r=-0.04$; $p=0.92$; dexametasona: $r=-0.04$; $p=0.90$; espironolactona: $r=0.35$; $p=0.34$).

Para as análises de correlações entre o DHEA-S e a proporção cortisol/DHEA-S e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após cada desafio, utilizamos a mesma amostra inicial maior avaliada nas correlações do ACTH plasmático (após placebo: 30 pacientes com EP e 13 sem EP, após fludrocortisona: 27 pacientes com EP e 12 sem EP, após prednisolona e dexametasona: 25 pacientes com EP e 12 sem EP e após espironolactona: 19 pacientes com EP e 9 sem EP). Os dados das correlações entre o DHEA-S e da proporção cortisol/DHEA-S após cada desafio e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce estão detalhados nas tabelas a seguir.

Tabela 28- Correlação entre o DHEA-S plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	$r= -0.22$ $p= 0.24$	$r= -0.19$ $p= 0.32$	$r= -0.35$ $p= 0.08$	$r= -0.44$ $p= 0.03^*$	$r= -0.17$ $p= 0.49$
MADRS	$r= -0.24$ $p= 0.19$	$r= -0.06$ $p= 0.74$	$r= -0.28$ $p= 0.17$	$r= -0.39$ $p= 0.05^*$	$r= -0.21$ $p= 0.39$
BDI-II	$r= 0.05$ $p= 0.79$	$r= -0.12$ $p= 0.53$	$r= 0.05$ $p= 0.79$	$r= -0.05$ $p= 0.81$	$r= 0.16$ $p= 0.50$
BAI	$r= 0.09$ $p= 0.63$	$r= 0.13$ $p= 0.50$	$r= -0.001$ $p= 0.99$	$r= -0.12$ $p= 0.57$	$r= 0.07$ $p= 0.78$
BHS	$r= -0.10$ $p= 0.59$	$r= 0.05$ $p= 0.81$	$r= -0.004$ $p= 0.98$	$r= -0.08$ $p= 0.69$	$r= -0.11$ $p= 0.65$
BSI	$r= 0.06$ $p= 0.75$	$r= 0.14$ $p= 0.47$	$r= 0.17$ $p= 0.40$	$r= 0.06$ $p= 0.76$	$r= 0.27$ $p= 0.26$
BIS-11	$r= 0.17$ $p= 0.35$	$r= 0.18$ $p= 0.37$	$r= 0.28$ $p= 0.17$	$r= 0.13$ $p= 0.54$	$r= 0.31$ $p= 0.20$
PSQI	$r= -0.15$ $p= 0.55$	$r= -0.11$ $p= 0.68$	$r= 0.23$ $p= 0.41$	$r= 0.06$ $p= 0.83$	$r= -0.11$ $p= 0.71$
CTQ	$r= -0.30$ $p= 0.09$	$r= -0.25$ $p= 0.21$	$r= -0.43$ $p= 0.03^*$	$r= -0.48$ $p= 0.01^{**}$	$r= -0.27$ $p= 0.26$

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 30 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

Conforme demonstrado na tabela 28 acima, nos pacientes depressivos com EP encontramos uma **correlação negativa de moderada intensidade entre os níveis de DHEA-S**

após prednisolona e a gravidade do estresse precoce avaliado pelo Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ: $p=0.03$) e uma **correlação negativa** também de **moderada intensidade** entre os níveis de DHEA-S após dexametasona e os escores do CTQ ($p=0.01$). Encontramos também uma **correlação negativa de moderada intensidade** entre os níveis de DHEA-S após dexametasona e os escores da Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton (GRID-HAM-D₂₁: $p=0.03$) e da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: $p=0.05$). Não foram encontradas correlações significativas entre o DHEA-S após placebo, fludrocortisona e espironolactona e as medidas psicométricas de avaliação da gravidade clínica.

Tabela 29- Correlação entre a proporção Cortisol/DHEA-S (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	$r= 0.06$ $p= 0.74$	$r= 0.05$ $p= 0.79$	$r= 0.11$ $p= 0.60$	$r= 0.003$ $p= 0.98$	$r= -0.13$ $p= 0.58$
MADRS	$r= 0.08$ $p= 0.68$	$r= 0.03$ $p= 0.88$	$r= 0.15$ $p= 0.46$	$r= 0.04$ $p= 0.85$	$r= -0.11$ $p= 0.66$
BDI-II	$r= -0.05$ $p= 0.79$	$r= 0.12$ $p= 0.52$	$r= -0.06$ $p= 0.75$	$r= 0.10$ $p= 0.62$	$r= -0.19$ $p= 0.44$
BAI	$r= -0.08$ $p= 0.67$	$r= 0.01$ $p= 0.95$	$r= 0.01$ $p= 0.94$	$r= 0.04$ $p= 0.83$	$r= -0.18$ $p= 0.46$
BHS	$r= 0.08$ $p= 0.66$	$r= 0.08$ $p= 0.69$	$r= 0.16$ $p= 0.43$	$r= 0.23$ $p= 0.26$	$r= 0.28$ $p= 0.23$
BSI	$r= -0.04$ $p= 0.82$	$r= -0.12$ $p= 0.53$	$r= 0.09$ $p= 0.66$	$r= 0.06$ $p= 0.76$	$r= -0.21$ $p= 0.38$
BIS-11	$r= -0.31$ $p= 0.09$	$r= -0.08$ $p= 0.69$	$r= -0.06$ $p= 0.78$	$r= -0.15$ $p= 0.47$	$r= -0.40$ $p= 0.09$
PSQI	$r= 0.07$ $p= 0.78$	$r= 0.02$ $p= 0.92$	$r= 0.009$ $p= 0.97$	$r= -0.39$ $p= 0.16$	$r= 0.20$ $p= 0.48$
CTQ	$r= 0.38$ $p= 0.03^*$	$r= 0.14$ $p= 0.48$	$r= 0.41$ $p= 0.04^*$	$r= 0.30$ $p= 0.14$	$r= 0.24$ $p= 0.31$

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 30 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * $p<0.05$.

Nos pacientes depressivos com EP encontramos uma **correlação positiva de fraca intensidade** entre a proporção de cortisol/DHEA-S após placebo e a gravidade do estresse precoce avaliado pelo Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ: $p=0.03$) e uma **correlação positiva de moderada intensidade** entre a proporção de cortisol/DHEA-S após prednisolona e os escores do CTQ ($p=0.04$). Não foram encontradas correlações significativas

entre a proporção de cortisol/DHEA-S após fludrocortisona, dexametasona e espironolactona e as medidas psicométricas, conforme demonstrado na tabela 29 acima.

Tabela 30- Correlação entre o DHEA-S plasmático (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.33 p= 0.26	r= 0.41 p= 0.17	r= 0.41 p= 0.18	r= 0.28 p= 0.38	r= 0.21 p= 0.59
MADRS	r= -0.08 p= 0.78	r= 0.02 p= 0.95	r= -0.05 p= 0.86	r= -0.06 p= 0.85	r= 0.27 p= 0.47
BDI-II	r= -0.48 p= 0.09	r= -0.49 p= 0.10	r= -0.49 p= 0.10	r= -0.62 p= 0.03*	r= -0.49 p= 0.18
BAI	r= -0.27 p= 0.37	r= -0.33 p= 0.28	r= -0.25 p= 0.43	r= -0.28 p= 0.37	r= -0.04 p= 0.91
BHS	r= -0.50 p= 0.08	r= -0.48 p= 0.11	r= -0.48 p= 0.11	r= -0.54 p= 0.07	r= -0.25 p= 0.51
BSI	r= -0.11 p= 0.70	r= -0.18 p= 0.58	r= -0.15 p= 0.63	r= -0.22 p= 0.49	r= -0.14 p= 0.72
BIS-11	r= 0.12 p= 0.68	r= 0.12 p= 0.70	r= 0.02 p= 0.95	r= 0.11 p= 0.73	r= -0.75 p= 0.02*
PSQI	r= 0.43 p= 0.39	r= 0.76 p= 0.13	r= 0.73 p= 0.16	r= 0.62 p= 0.26	r= 0.69 p= 0.19
CTQ	r= -0.17 p= 0.57	r= -0.25 p= 0.43	r= -0.24 p= 0.45	r= -0.28 p= 0.37	r= -0.32 p= 0.40

Nota: HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 13 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * p<0.05.

Conforme demonstrado na tabela 30 acima, nos **pacientes depressivos sem EP** encontramos uma **correlação negativa de forte intensidade entre os níveis de DHEA-S após dexametasona e os sintomas de depressão** avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II: p=0.03). Encontramos também uma **correlação negativa de forte intensidade entre os níveis de DHEA-S após espironolactona e os escores de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: p=0.02). Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de DHEA-S após placebo, fludrocortisona e prednisolona e as medidas psicométricas nos pacientes sem EP.

Tabela 31- Correlação entre a proporção Cortisol/DHEA-S (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.10 <i>p</i> = 0.74	r= -0.20 <i>p</i> = 0.52	r= -0.36 <i>p</i> = 0.24	r= -0.23 <i>p</i> = 0.46	r= 0.51 <i>p</i> = 0.16
MADRS	r= 0.12 <i>p</i> = 0.69	r= 0.04 <i>p</i> = 0.89	r= -0.02 <i>p</i> = 0.95	r= 0.15 <i>p</i> = 0.64	r= 0.38 <i>p</i> = 0.31
BDI-II	r= 0.57 <i>p</i> = 0.04*	r= 0.53 <i>p</i> = 0.07	r= 0.44 <i>p</i> = 0.14	r= 0.30 <i>p</i> = 0.34	r= 0.64 <i>p</i> = 0.06
BAI	r= 0.33 <i>p</i> = 0.27	r= 0.29 <i>p</i> = 0.35	r= 0.26 <i>p</i> = 0.41	r= 0.39 <i>p</i> = 0.21	r= 0.40 <i>p</i> = 0.28
BHS	r= 0.59 <i>p</i> = 0.03*	r= 0.53 <i>p</i> = 0.07	r= 0.49 <i>p</i> = 0.10	r= 0.36 <i>p</i> = 0.25	r= 0.63 <i>p</i> = 0.07
BSI	r= 0.24 <i>p</i> = 0.43	r= 0.36 <i>p</i> = 0.25	r= 0.16 <i>p</i> = 0.61	r= -0.04 <i>p</i> = 0.90	r= 0.57 <i>p</i> = 0.10
BIS-11	r= -0.26 <i>p</i> = 0.39	r= -0.24 <i>p</i> = 0.44	r= -0.16 <i>p</i> = 0.61	r= -0.50 <i>p</i> = 0.09	r= -0.08 <i>p</i> = 0.82
PSQI	r= -0.43 <i>p</i> = 0.39	r= -0.29 <i>p</i> = 0.62	r= -0.88 <i>p</i> = 0.04*	r= 0.19 <i>p</i> = 0.75	r= -0.47 <i>p</i> = 0.42
CTQ	r= 0.04 <i>p</i> = 0.88	r= -0.16 <i>p</i> = 0.60	r= -0.13 <i>p</i> = 0.68	r= -0.10 <i>p</i> = 0.75	r= 0.08 <i>p</i> = 0.82

Nota: GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 13 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * *p*<0.05.

Nos **pacientes depressivos sem EP** encontramos uma **correlação positiva de moderada** intensidade entre a **proporção de cortisol/DHEA-S após o placebo** e os **sintomas de depressão** avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II: *p*=0.04) e os **sintomas de desesperança** avaliados através da Escala de Desesperança de Beck (BHS: *p*=0.03). Encontramos também uma **correlação negativa de forte intensidade** entre a proporção de **cortisol/DHEA-S após a prednisolona** e os **escores do Questionário de Qualidade de Sono** de Pittsburgh (PSQI: *p*=0.04). Não foram encontradas correlações significativas nos pacientes sem EP entre a proporção de cortisol/DHEA-S após fludrocortisona, dexametasona e espironolactona e as medidas psicométricas de avaliação da gravidade clínica, conforme demonstrado na tabela 31 acima.

4.2.5. Cortisol salivar após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

4.2.5.1. Avaliação do cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após desafios

Para a avaliação do cortisol salivar após placebo utilizamos a amostra maior descrita nos resultados da avaliação clínica, composta por 47 pacientes depressivos e 28 controles. Conforme descrito no item 4.1.1 referente à caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra geral, os grupos não diferiram com relação à idade, o gênero e o IMC. Estes dados e outras informações clínicas relevantes referentes a esta amostra podem ser conferidos mais detalhadamente na tabela 4. Para a avaliação do cortisol salivar entre pacientes depressivos e controles após os demais desafios (fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona), utilizamos as mesmas amostras iniciais avaliadas no ACTH plasmático (após fludrocortisona: 39 pacientes depressivos e 27 controles, após prednisolona e dexametasona: 37 pacientes depressivos e 26 controles e após espironolactona: 28 pacientes depressivos e 26 controles). Conforme já descrito anteriormente, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação à idade, o gênero e o IMC nas amostras avaliadas. Estes dados e outras informações clínicas referentes a estas amostras podem ser conferidos mais detalhadamente no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quanto à comparação dos níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar, expressos como área sob a curva ($AUC_{0-30'-60'}$), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), encontramos uma tendência dos pacientes depressivos apresentarem níveis significativamente menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após o placebo ($t=-1.86$; d.f.=72.4; $p=0.06$) do que os controles. **Os pacientes depressivos também apresentaram níveis significativamente menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ do que nos controles após a espironolactona** ($t=-2.64$; d.f.=52.0; $p=0.01$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles após a fludrocortisona ($t=-1.23$; d.f.=64.0; $p=0.22$), a prednisolona ($t=-1.42$; d.f.=61.0; $p=0.16$) e a dexametasona ($t=-0.43$; d.f.=61.0; $p=0.67$) nos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$. Na tabela 32 abaixo estão descritas as médias dos cortisolis salivares da $AUC_{0-30'-60'}$ após os desafios entre pacientes depressivos e controles.

Tabela 32- Médias do cortisol salivar (log) entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$) nos pacientes depressivos e controles, após a administração de placebo, dexametasona, prednisolona, fludrocortisona e espironolactona

	Pacientes Depressivos	Controles	<i>P</i>
	Média ($\pm$ epm)	Média ($\pm$ epm)	
AUC placebo (0-30'-60') ^a	0.98 ($\pm$ 0.04)	1.07 ($\pm$ 0.03)	0.06
AUC fludrocortisona (0-30'-60') ^b	0.78 ($\pm$ 0.04)	0.86 ($\pm$ 0.04)	0.22
AUC prednisolona (0-30'-60') ^c	0.75 ($\pm$ 0.03)	0.82 ($\pm$ 0.03)	0.16
AUC dexametasona (0-30'-60') ^c	0.45 ($\pm$ 0.02)	0.47 ($\pm$ 0.04)	0.67
AUC espironolactona (0-30'-60') ^d	1.06 ($\pm$ 0.04)	1.20 ($\pm$ 0.03)	0.01

Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (nmolxh/L); ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; *epm*: erro da média.

Os dados destas amostras também foram analisados com relação à presença de resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR), ou seja, quando houve incremento maior de 50% nas concentrações de cortisol salivar em relação ao cortisol basal no tempo zero (0 minuto) durante a primeira hora após o acordar matinal. Para estas análises consideramos os valores do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Com relação à presença de CAR, encontramos **diferença significativa entre os grupos após espironolactona** ($p=0.003$). Os pacientes depressivos (75.0%) apresentaram significativamente mais **CAR após a espironolactona** do que os controles (34.6%). Não foram encontradas diferenças significativas na análise qualitativa do CAR entre os grupos após placebo ($p=0.46$), fludrocortisona ($p=0.55$), prednisolona ($p=0.56$) e dexametasona ($p=0.42$). Após placebo, identificou-se este fenômeno em 68.1% dos pacientes depressivos e em 64.3% dos controles. Após a fludrocortisona, 61.5% dos pacientes depressivos e 63.0% dos controles apresentaram CAR. Com relação à presença de CAR entre pacientes depressivos e controles após prednisolona, apenas 13.5% dos pacientes depressivos e 11.5% dos controles apresentaram CAR e após dexametasona, 32.4% dos pacientes depressivos apresentaram CAR comparados a 26.9% nos controles, conforme demonstrado na tabela 33 abaixo.

Tabela 33- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos	Controles	X^2 (d.f.)	<i>P</i>
CAR placebo^a	32 (68.1)	18 (64.3)	0.11 (1.0)	0.46
CAR fludrocortisona^b	24 (61.5)	17 (63.0)	0.01 (1.0)	0.55
CAR prednisolona^c	5 (13.5)	3 (11.5)	0.05 (1.0)	0.56
CAR dexametasona^c	12 (32.4)	7 (26.9)	0.22 (1.0)	0.42
CAR espironolactona^d	21 (75.0)	9 (34.6)	8.90 (1.0)	0.003

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles.

Para identificar a presença da CAR foram calculados também dois índices auxiliares: o incremento absoluto das concentrações de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar (AINC), e o respectivo incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar (CARI%). Com relação à avaliação do incremento absoluto das concentrações de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), ao comparar entre pacientes depressivos e controles após cada um dos 5 desafios, o **AINC foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles após a espironolactona** ($t=2.41$; d.f.=52.0; $p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas no AINC entre os pacientes e os controles após o placebo ($t=0.85$; d.f.=73.0; $p=0.40$), a fludrocortisona ($t=0.12$; d.f.=64.0; $p=0.90$), a prednisolona ($t=0.03$; d.f.=61.0; $p=0.97$) e a dexametasona ($t=1.24$; d.f.=61.0; $p=0.22$), conforme demonstrado na tabela 34 abaixo.

Tabela 34- Média do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar (log) durante a avaliação da CAR (AINC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
Pacientes Depressivos					
($\pm epm$)					
Controles	0.36 (± 0.05)	0.27 (± 0.03)	0.03 (± 0.02)	0.10 (± 0.02)	0.33 (± 0.05)
($\pm epm$)	0.29 (± 0.06)	0.26 (± 0.05)	0.03 (± 0.02)	0.06 (± 0.02)	0.18 (± 0.03)
<i>P</i>	0.40	0.90	0.97	0.22	0.02

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Com relação à avaliação do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes depressivos e controles após cada um dos 5 desafios, o **CARi% foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles após a espironolactona** ($t=2.38$; d.f.=28.6; $p=0.02$). Conforme demonstrado na tabela 35 abaixo, não foram encontradas diferenças significativas no CARi% entre os pacientes e os controles após o placebo ($t=0.86$; d.f.=73.0; $p=0.39$), a fludrocortisona ($t=0.78$; d.f.=64.0; $p=0.43$), a prednisolona ($t=0.31$; d.f.=61.0; $p=0.75$) e a dexametasona ($t=1.22$; d.f.=61.0; $p=0.22$).

Tabela 35- Média do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar (log) durante a avaliação da CAR (CARi%) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
Pacientes Depressivos ($\pm epm$)	74.95 (± 16.53)	63.30 (± 12.96)	6.09 (± 4.32)	33.94 (± 8.63)	71.88 (± 21.97)
Controles ($\pm epm$)	52.62 (± 18.98)	49.20 (± 10.81)	4.22 (± 3.58)	18.99 (± 7.83)	18.67 (± 3.82)
P	0.39	0.43	0.75	0.22	0.02

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Os dados destas amostras também foram analisados com relação à presença do ritmo circadiano (RC), ou seja, quando as concentrações de cortisol salivar às 22h do dia anterior foram inferiores a 83.5% dos valores do cortisol da manhã (9h). Para estas análises consideramos os valores do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Encontramos uma tendência dos grupos diferirem em relação à presença de RC após o placebo ($p=0.06$). Os pacientes depressivos (76.6%) tenderam a apresentar menos RC do que os controles (92.9%) após o placebo. Não foram encontradas diferenças significativas na análise qualitativa do RC entre os grupos após fludrocortisona ($p=0.09$), prednisolona ($p=0.59$), dexametasona ($p=0.51$) e espironolactona ($p=0.19$). Após a fludrocortisona, 59.0% dos pacientes depressivos e 77.8% dos controles apresentaram RC. Com relação à presença de RC entre pacientes depressivos e controles após prednisolona, os grupos foram muito semelhantes, sendo que 35.1% dos pacientes depressivos e 34.6% dos controles apresentaram RC. Após a dexametasona, identificou-se a presença de RC em apenas 10.8% dos pacientes depressivos e 7.7% dos

controles e após a espironolactona, a maioria dos pacientes depressivos (89.3%) e dos controles (76.9%) apresentaram RC. Vide tabela 36 abaixo.

Tabela 36- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos	Controles	X^2 (d.f.)	<i>P</i>
RC placebo^a	36 (76.6)	26 (92.9)	3.23 (1.0)	0.06
RC fludrocortisona^b	23 (59.0)	21 (77.8)	2.53 (1.0)	0.09
RC prednisolona^c	13 (35.1)	9 (34.6)	0.002 (1.0)	0.59
RC dexametasona^c	4 (10.8)	2 (7.7)	0.17 (1.0)	0.51
RC espironolactona^d	25 (89.3)	20 (76.9)	1.48 (1.0)	0.19

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles.

Para avaliar e comparar o RC da secreção de cortisol salivar na nossa amostra foram calculados também dois índices auxiliares: a **redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCabr)**, e a **redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%)**. Quando comparado entre os pacientes depressivos e os controles a redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após cada um dos 5 desafios, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), a **RCabr foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles após a espironolactona** ($t=-2.39$; d.f.=38.4; $p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCabr entre os pacientes e os controles após o placebo ($t=0.38$; d.f.=72.3; $p=0.70$), a fludrocortisona ($t=1.08$; d.f.=64.0; $p=0.28$), a prednisolona ($t=-1.46$; d.f.=42.1; $p=0.15$) e a dexametasona ($t=0.90$; d.f.=61.0; $p=0.37$), conforme demonstrado na tabela 37 abaixo.

Tabela 37- Média da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar (log) durante a avaliação do RC (RCabr) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
Pacientes Depressivos ($\pm epm$)	-0.53 (± 0.07)	-0.29 (± 0.06)	-0.18 (± 0.05)	0.12 (± 0.05)	-0.65 (± 0.05)
Controles ($\pm epm$)	-0.56 (± 0.05)	-0.39 (± 0.06)	-0.04 (± 0.08)	0.06 (± 0.05)	-0.37 (± 0.10)
<i>P</i>	0.70	0.28	0.15	0.37	0.02

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Quanto à avaliação da redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes depressivos e controles após cada um dos 5 desafios, **após a espironolactona a RCr% foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles** ($t=-2.10$; d.f.=26.7; $p=0.04$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCr% entre os pacientes e os controles após o placebo ($t=1.37$; d.f.=73.0; $p=0.17$), a fludrocortisona ($t=0.75$; d.f.=64.0; $p=0.45$), a prednisolona ($t=-1.50$; d.f.=34.1; $p=0.14$) e a dexametasona ($t=1.53$; d.f.=61.0; $p=0.13$), conforme demonstrado na tabela 38 abaixo.

Tabela 38- Média da redução relativa das concentrações de cortisol salivar (log) durante a avaliação do RC (RCr%) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
Pacientes Depressivos ($\pm epm$)	-38.76 (± 7.50)	-19.90 (± 12.09)	-13.49 (± 8.62)	53.01 (± 15.61)	-55.57 (± 4.04)
Controles ($\pm epm$)	-52.85 (± 4.09)	-32.32 (± 9.08)	19.51 (± 20.23)	21.15 (± 10.69)	-9.19 (± 21.64)
P	0.17	0.45	0.14	0.13	0.04

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; ^a: n= 47 pacientes depressivos e 28 controles; ^b: n= 39 pacientes depressivos e 27 controles; ^c: n= 37 pacientes depressivos e 26 controles; ^d: n= 28 pacientes depressivos e 26 controles; cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Para a comparação do cortisol salivar entre os 5 desafios, foram avaliados os mesmos 26 pacientes depressivos e 26 controles pareados por gênero ($p=0.11$), idade ($p=0.35$) e IMC ($p=0.47$), utilizados nas análises do ACTH. Conforme descrito na tabela 11 referente ao ACTH, os grupos também não diferiram com relação ao uso de tabaco ($p=0.69$), de anticoncepcional ($p=0.26$) e a presença de menopausa ($p=0.09$). Com relação ao uso de medicações psicotrópicas, 69.2% dos pacientes depressivos faziam uso de ISRS, 23.1% de ADT, 15.4% de outros antidepressivos, 42.3% de antipsicóticos, 38.5% de estabilizadores do humor e 57.7 de benzodiazepínicos. Entretanto, devido aos próprios critérios de inclusão do estudo, no grupo controle, nenhum dos sujeitos avaliados estava em uso ou fez uso prévio de medicação psicotrópica. Os dados sociodemográficos e clínicos destas amostras podem ser verificados com mais detalhes no item 4.2.1.1 referente ao ACTH.

Quando analisado entre os pacientes depressivos e os controles os níveis de cortisol salivar, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos tempos (22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar) após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona

vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=6.07$; d.f.=1.0; $p=0.01$), os **desafios** ($F=83.56$; d.f.=4.0; $p<0.001$), os **tempos** ($F=89.46$; d.f.=3.0; $p<0.001$), na **interação entre tempo e desafio** ($F=27.90$; d.f.=12.0; $p<0.001$) e na **interação entre grupo e desafio e tempo** ($F=3.24$; d.f.=12.0; $p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre grupo e tempo ($F=1.92$; d.f.=3.0; $p=0.12$) e entre grupo e desafio ($F=1.47$; d.f.=4.0; $p=0.21$).

Após a aplicação do teste t para **cada desafio nos tempos** (22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar) **entre os grupos, os níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar após o placebo foram significativamente menores nos pacientes depressivos do que nos controles** ($t=-2.44$; d.f.=40.3; $p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos níveis de cortisol salivar nos tempos 22h ($t=0.95$; d.f.=50.0; $p=0.34$), ao acordar ($t=-1.00$; d.f.=50.0; $p=0.32$) e 60 minutos ($t=-0.63$; d.f.=50.0; $p=0.53$) após o placebo. Após a fludrocortisona, encontramos uma tendência dos pacientes depressivos apresentarem níveis menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles ($t=-1.89$; d.f.=50.0; $p=0.06$), porém não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos demais tempos (22h: $t=0.01$; d.f.=37.3; $p=0.98$; 30 min: $t=-1.14$; d.f.=50.0; $p=0.26$; 60 min: $t=-1.54$; d.f.=50.0; $p=0.13$). Após a prednisolona, não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles nos níveis de cortisol salivar nos tempos 22h ($t=-1.29$; d.f.=50.0; $p=0.20$), ao acordar ($t=-0.52$; d.f.=50.0; $p=0.60$), 30 min ($t=-1.41$; d.f.=50.0; $p=0.16$) e 60 min ($t=1.38$; d.f.=50.0; $p=0.17$). Também não encontramos diferenças nos níveis de cortisol salivar entre os grupos após a dexametasona (22h: $t=0.61$; d.f.=50.0; $p=0.54$; ao acordar: $t=-1.47$; d.f.=50.0; $p=0.14$; 30 min: $t=-0.14$; d.f.=50.0; $p=0.88$; 60 min: $t=-1.38$; d.f.=50.0; $p=0.17$). **Após a espironolactona, encontramos níveis significativamente menores de cortisol salivar às 22h do dia anterior** ($t=-3.65$; d.f.=40.6; $p=0.001$), **ao acordar** ($t=-3.41$; d.f.=50.0; $p=0.001$) e **30 minutos após acordar** ($t=-1.98$; d.f.=50.0; $p=0.05$) nos pacientes depressivos do que nos controles. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos após a espironolactona nos níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar ($t=0.63$; d.f.=50.0; $p=0.53$), conforme demonstrado no gráfico 19 abaixo.

Gráfico 19: Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre os pacientes depressivos e os controles. Nota: desafio: $F=83.56$; d.f.=4.0; $p<0.001$; tempo: $F=89.46$; d.f.=3.0; $p<0.001$; desafio vs tempo: $F=27.90$; d.f.=12.0; $p<0.001$; grupo: $F=6.07$; d.f.=1.0; $p=0.01$; grupo vs desafio: $F=1.47$; d.f.=4.0; $p=0.21$; grupo vs tempo: $F=1.92$; d.f.=3.0; $p=0.12$; grupo vs tempo vs desafio: $F=3.24$; d.f.=12.0; $p<0.001$; ** $p\leq 0.01$ (paciente depressivo vs controle após placebo); * $p\leq 0.05$, *** $p\leq 0.001$ (paciente depressivo vs controle após espironolactona).

Devido às diferenças encontradas entre os grupos, análises subsequentes foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado **os níveis de cortisol salivar nos tempos 22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar**, após os desafios **nos pacientes depressivos** através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F= 27.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$), os tempos ($F=48.20$; d.f.=3.0; $p<0.001$) e **na interação entre tempo e desafio** ($F=18.34$; d.f.=12.0; $p<0.001$). Pacientes depressivos apresentaram diferenças significativas entre o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.002$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.008$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças nos níveis de cortisol salivar entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.07$), o placebo e a prednisolona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=0.29$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) nos pacientes depressivos. Estes dados demonstram que os pacientes depressivos apresentaram níveis menores de cortisol salivar após a dexametasona quando comparado ao placebo, porém não apresentaram diferenças no cortisol salivar entre o placebo e a

fludrocortisona, a prednisolona e a espironolactona. Além disso, os pacientes depressivos apresentaram níveis menores de cortisol salivar após a dexametasona quando comparado a fludrocortisona e a prednisolona e níveis maiores de cortisol salivar após a espironolactona comparado a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona, conforme demonstrado no gráfico 20.

Nos controles também encontramos diferença significativa nos níveis de cortisol salivar nos tempos 22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar entre os desafios ($F=67.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$), **os tempos** ($F=43.64$; d.f.=3.0; $p<0.001$) e **na interação entre tempo e desafio** ($F=13.23$; d.f.=12.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas entre o entre o **placebo e a fludrocortisona** ($p<0.001$), o **placebo e a prednisolona** ($p=0.002$), o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), o **placebo e a espironolactona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas apenas entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$). Estes dados indicam que os controles, assim com o os pacientes depressivos, apresentaram níveis menores de cortisol salivar após a dexametasona em relação ao placebo. No entanto, os controles, diferente dos pacientes, apresentaram níveis menores de cortisol salivar, também após a fludrocortisona e após a prednisolona em relação ao placebo e níveis maiores de cortisol salivar após a espironolactona comparado ao placebo. Os controles, assim como os pacientes depressivos, apresentaram níveis menores de cortisol salivar após a dexametasona comparado a fludrocortisona e a prednisolona e níveis maiores de cortisol salivar após a espironolactona comparado a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona, conforme demonstrado no gráfico 21.

Gráfico 20: Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F=27.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$; tempo: $F=48.20$; d.f.=3.0; $p<0.001$; desafio vs tempo: $F=18.34$; d.f.=12.0; $p<0.001$.

Gráfico 21: Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F=67.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$; tempo: $F=43.64$; d.f.=3.0; $p<0.001$; desafio vs tempo: $F=13.23$; d.f.=12.0; $p<0.001$.

Os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar, expressos como área sob a curva ($AUC_{0-30'-60'}$), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), também foram analisados nos pacientes depressivos e nos controles após os 5 desafios,

através da análise de variância de medidas repetidas. Encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=5.67$; d.f.=1.0; $p=0.02$) e **entre os desafios** ($F=101.44$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre desafios e grupos ($F=0.95$; d.f.=4.0; $p=0.43$).

Após a aplicação do teste t para cada desafio entre os grupos, **os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ foram significativamente menores nos pacientes depressivos do que nos controles após o placebo** ($t=-2.10$; d.f.=38.3; $p=0.04$) e **após a espironolactona** ($t=-2.32$; d.f.=50.0; $p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles após a fludrocortisona ($t=-1.63$; d.f.=50.0; $p=0.11$), a prednisolona ($t=-0.48$; d.f.=50.0; $p=0.63$) e a dexametasona ($t=-0.82$; d.f.=50.0; $p=0.41$) nos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$, conforme demonstrado no gráfico 22 e na tabela 39.

Gráfico 22: Comparação entre as médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$), após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar; desafio: $F=101.44$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo/ controle): $F= 0.95$; d.f.=4.0; $p=0.43$; grupo: $F=5.67$; d.f.=1.0; $p=0.02$; * $p<0.05$.

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado os **níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após os desafios nos pacientes depressivos** através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F= 33.37$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Pacientes depressivos apresentaram diferenças significativas entre o **placebo e a**

dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p<0.001$), a prednisolona e a dexametasona ($p<0.001$), a prednisolona e a espironolactona ($p<0.001$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças nos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.12$), o placebo e a prednisolona ($p=0.60$), o placebo e a espironolactona ($p=0.16$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) nos pacientes depressivos. Estes dados demonstram que os **pacientes depressivos apresentaram níveis menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a dexametasona quando comparado ao placebo**, porém não apresentaram diferenças no cortisol salivar entre o placebo e a fludrocortisona, a prednisolona e a espironolactona. Os **pacientes depressivos apresentaram também níveis menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a dexametasona quando comparado a fludrocortisona e a prednisolona**. Além disso, os **pacientes depressivos apresentaram níveis maiores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a espironolactona quando comparado a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona**, conforme demonstrado no gráfico 23.

Nos controles também encontramos **diferença significativa nos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ entre os desafios** ($F=86.27$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p<0.001$), o placebo e a prednisolona ($p<0.001$), o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), o placebo e a espironolactona ($p=0.03$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p<0.001$), a prednisolona e a dexametasona ($p<0.001$), a prednisolona e a espironolactona ($p<0.001$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas apenas entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$). Estes dados indicam que os controles, assim como os pacientes depressivos, apresentaram níveis menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a dexametasona em relação ao placebo. No entanto, **os controles, diferente dos pacientes, apresentaram níveis menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$, também após a fludrocortisona e após a prednisolona em relação ao placebo**. Além disso, os **controles apresentaram níveis maiores de cortisol salivar após a espironolactona comparado ao placebo**. Os controles, assim como os pacientes depressivos, apresentaram níveis menores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a dexametasona comparado a fludrocortisona e a prednisolona e níveis maiores de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a espironolactona comparado a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona, conforme demonstrado no gráfico 24.

Gráfico 23: Comparação dos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F=33.37$; d.f.=4.0; $p<0.001$; *** $p\leq 0.001$.

Gráfico 24: Comparação dos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F=86.27$; d.f.=4.0; $p<0.001$; * $p<0.05$; *** $p\leq 0.001$.

Com relação à porcentagem de supressão do cortisol salivar, tanto os pacientes depressivos quanto os controles apresentaram supressão semelhante com a fludrocortisona ($p=0.45$), a prednisolona ($p=0.10$) e a dexametasona ($p=0.22$) com relação ao placebo. Com relação ao estímulo do cortisol salivar pela espironolactona em relação ao placebo, também

não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes depressivos e nos controles ($p=0.26$). Vide tabela 39 abaixo.

Tabela 39- Médias do cortisol salivar (log) e porcentagem de supressão entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos (n=26) Média (±epm)	Controles (n=26) Média (±epm)	t (d.f.)	P
AUC placebo (0-30'-60')	0.94 (±0.05)	1.08 (±0.03)	-2.10 (38.3)	0.04
AUC fludrocortisona (0-30'-60')	0.77 (±0.06)	0.89 (±0.04)	-1.63 (50.0)	0.11
AUC prednisolona (0-30'-60')	0.79 (±0.04)	0.82 (±0.03)	-0.48 (50.0)	0.63
AUC dexametasona (0-30'-60')	0.43 (±0.03)	0.47 (±0.04)	-0.82 (50.0)	0.41
AUC espironolactona (0-30'-60')	1.08 (±0.04)	1.20 (±0.03)	-2.32 (50.0)	0.02
Supressão pela fludrocortisona	-10.0% (±9.6)	-17.8% (±3.2)	0.76 (30.7)	0.45
Supressão pela prednisolona	0.7% (±13.2)	-22.6% (±3.9)	1.68 (29.4)	0.10
Supressão pela dexametasona	-50.3% (±4.0)	-56.5% (±2.8)	1.24 (50.0)	0.22
Estímulo pela espironolactona	33.6% (±16.8)	13.8% (±4.3)	1.14 (28.3)	0.26

Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (nmolxh/L); cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Os dados desta amostra de 26 pacientes depressivos e 26 controles também foram analisados com relação à presença de resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR), para estas análises consideramos os valores do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Com relação à presença de resposta do cortisol salivar ao acordar, encontramos **diferença significativa entre os grupos após espironolactona** ($p=0.002$). Os pacientes depressivos (76.9%) apresentaram significativamente mais CAR após a espironolactona do que os controles (34.6%). Não foram encontradas diferenças significativas na análise qualitativa do CAR entre os grupos após placebo ($p=0.28$), fludrocortisona ($p=0.50$), prednisolona ($p=0.50$) e dexametasona ($p=0.50$). Após placebo, identificou-se este fenômeno em 53.8% dos pacientes depressivos e em 65.4% dos controles. Após a fludrocortisona, 65.4% dos pacientes depressivos e 61.5% dos controles apresentaram CAR. Com relação à presença de CAR entre pacientes depressivos e controles após prednisolona, apenas 7.7% dos pacientes depressivos e 11.5% dos controles apresentaram CAR e após dexametasona, 30.8% dos pacientes depressivos apresentaram CAR comparados a 26.9% nos controles, conforme demonstrado na tabela 40 abaixo.

Tabela 40- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos (n=26) (100%)	Controles (n=26) (100%)	X² (d.f.)	P
CAR placebo	14 (53.8)	17 (65.4)	0.71 (1.0)	0.28
CAR fludrocortisona	17 (65.4)	16 (61.5)	0.08 (1.0)	0.50
CAR prednisolona	2 (7.7)	3 (11.5)	0.22 (1.0)	0.50
CAR dexametasona	8 (30.8)	7 (26.9)	0.94 (1.0)	0.50
CAR espironolactona	20 (76.9)	9 (34.6)	9.43 (1.0)	0.002

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar.

Com relação à avaliação do incremento absoluto das concentrações de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar (AINC), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), entre os pacientes depressivos e controles após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas, **encontramos diferença significativa entre os desafios** ($F=16.05$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto **pacientes depressivos quanto controles** apresentaram diferenças no AINC **entre o placebo e a prednisolona** ($p<0.001$), o **placebo e a dexametasona** ($p=0.001$), a **fludrocortisona e a prednisolona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas no AINC entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=0.64$) nos 2 grupos.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=1.57$; d.f.=1.0; $p=0.21$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.77$; d.f.=4.0; $p=0.54$). Vide gráfico 25.

Gráfico 25: Comparação das médias do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; desafio: $F=16.05$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo/ controle): $F= 0.77$; d.f.=4.0; $p=0.54$; grupo: $F=1.57$; d.f.=1.0; $p=0.21$.

Com relação à avaliação do **incremento relativo dos níveis de cortisol salivar** durante a primeira hora após o acordar (CARi%), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes depressivos e controles após os 5 desafios, através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os grupos** ($F=4.31$; d.f.=1.0; $p=0.04$) e **entre os desafios** ($F=6.31$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre desafios e grupos ($F=0.58$; d.f.=4.0; $p=0.67$).

Após a aplicação do teste t para cada desafio entre os grupos, **o CARi% foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles** após a **espironolactona** ($t=2.36$; d.f.=27.8; $p=0.02$). Não foram encontradas diferenças significativas no CARi% entre os pacientes e os controles após o placebo ($t=0.43$; d.f.=50.0; $p=0.66$), a fludrocortisona ($t=1.00$; d.f.=50.0; $p=0.32$), a prednisolona ($t=0.01$; d.f.=50.0; $p=0.98$) e a dexametasona ($t=1.27$; d.f.=50.0; $p=0.20$), conforme demonstrado no gráfico 26 abaixo.

Gráfico 26: Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles.

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; desafio: $F=6.31$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo/ controle): $F= 0.58$; d.f.=4.0; $p=0.67$; grupo: $F=4.31$; d.f.=1.0; $p=0.04$; * $p<0.05$.

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado o **CARi%** após os desafios nos pacientes depressivos através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F= 3.37$; d.f.=4.0; $p=0.01$). Os pacientes depressivos apresentaram **diferenças significativas apenas entre a fludrocortisona e a prednisolona** ($p=0.006$) e **entre a prednisolona e a espironolactona** ($p=0.05$). Não foram encontradas diferenças no CARi% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a prednisolona ($p=0.10$), o placebo e a dexametasona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$), a prednisolona e a dexametasona ($p=0.19$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=1.00$) nos pacientes depressivos, conforme demonstrado no gráfico 27.

Nos **controles** também encontramos diferença significativa no CARi% entre os desafios ($F=3.57$; d.f.=4.0; $p=0.009$). Os controles também apresentaram **diferenças significativas apenas entre a fludrocortisona e a prednisolona** ($p=0.01$) e **entre a prednisolona e a espironolactona** ($p=0.04$). Não foram encontradas diferenças no CARi% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a prednisolona ($p=0.22$), o placebo e a dexametasona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=0.89$), a fludrocortisona e a

dexametasona ($p=0.54$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.12$), a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=1.00$) nos controles. Estes dados indicam que tanto os pacientes depressivos quanto os controles não apresentaram diferenças no incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR entre o placebo e a fludrocortisona, o placebo e a prednisolona, o placebo e a dexametasona e o placebo e a espironolactona. Além disso, os controles, assim como os pacientes depressivos, apresentaram um incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR menor após a prednisolona quando comparado a fludrocortisona e a espironolactona, conforme demonstrado no gráfico 28.

Gráfico 27: Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos pacientes depressivos. Nota: desafio: $F=3.37$; d.f.=4.0; $p=0.01$; * $p\leq 0.05$; ** $p<0.01$.

Gráfico 28: Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona nos controles. Nota: desafio: $F=3.57$; d.f.=4.0; $p=0.009$; * $p<0.05$; ** $p\leq 0.01$.

Os dados desta amostra também foram analisados com relação à presença do ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC), para estas análises consideramos os valores do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Não foram encontradas diferenças significativas na análise qualitativa da presença do RC entre os grupos após os desafios (placebo: $p=0.21$; fludrocortisona: $p=0.07$; prednisolona: $p=0.50$; dexametasona: $p=0.50$ e espironolactona: $p=0.12$). Após o placebo, a maioria dos pacientes depressivos (80.8%) e dos controles (92.3%) apresentaram RC. Após a fludrocortisona, 57.7% dos pacientes depressivos comparados a 80.8% dos controles apresentaram RC. Com relação à presença de RC entre pacientes depressivos e controles após a prednisolona, os grupos foram muito semelhantes, sendo que 38.5% dos pacientes depressivos e 34.6% dos controles apresentaram RC. Após a dexametasona, identificou-se a presença de RC em apenas 11.5% dos pacientes depressivos e 7.7% dos controles. Com relação à presença de RC entre os pacientes depressivos e controles após a espironolactona, a maioria dos pacientes depressivos (92.3%) e dos controles (76.9%) apresentaram RC, conforme demonstrado na tabela 41 abaixo.

Tabela 41- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos e controles

	Pacientes Depressivos (n=26) (100%)	Controles (n=26) (100%)	X^2 (d.f.)	P
RC placebo	21 (80.8)	24 (92.3)	1.48 (1.0)	0.21
RC fludrocortisona	15 (57.7)	21 (80.8)	3.25 (1.0)	0.07
RC prednisolona	10 (38.5)	9 (34.6)	0.83 (1.0)	0.50
RC dexametasona	3 (11.5)	2 (7.7)	0.22 (1.0)	0.50
RC espironolactona	24 (92.3)	20 (76.9)	2.36 (1.0)	0.12

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar.

Com relação à avaliação da **redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCabr)**, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), entre os pacientes depressivos e controles após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=35.42$; d.f.=4.0; $p<0.001$) e **na interação entre desafios e grupos** ($F=3.65$; d.f.=4.0; $p=0.007$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=1.05$; d.f.=1.0; $p=0.31$).

Devido à interação significativa encontrada entre os grupos e os desafios, foi aplicado o teste t para cada desafio entre os grupos. A **RCabr foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles após a espironolactona** ($t=-2.60$; d.f.=37.9; $p=0.01$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCabr após a administração do placebo ($t=0.12$; d.f.=50.0; $p=0.90$), da fludrocortisona ($t=0.89$; d.f.=50.0; $p=0.37$), da prednisolona ($t=-1.79$; d.f.=50.0; $p=0.08$) e da dexametasona ($t=1.18$; d.f.=50.0; $p=0.24$) entre os grupos. Vide gráfico 29.

Gráfico 29: Comparação das médias da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; desafio: $F=35.42$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo/ controle): $F= 3.65$; d.f.=4.0; $p=0.007$; grupo: $F=1.05$; d.f.=1.0; $p=0.31$; ** $p\leq 0.01$.

Análises subsequentes dentro dos grupos foram realizadas separadamente nos pacientes depressivos e controles. Quando analisado a **RCarb** após os desafios nos pacientes depressivos através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=28.06$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os **pacientes depressivos** apresentaram diferenças significativas na **RCarb** entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.01$), o placebo e a prednisolona ($p=0.05$), o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p<0.001$), a prednisolona e a dexametasona ($p=0.006$) e entre a prednisolona e a espironolactona ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças na **RCarb** entre o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=0.09$) nos pacientes depressivos.

Nos **controles** também encontramos **diferença significativa na RCarb entre os desafios** ($F=13.36$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas na **RCarb** entre o placebo e a prednisolona ($p<0.001$), o placebo e a dexametasona ($p<0.001$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.001$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=0.001$), a prednisolona e a espironolactona ($p=0.04$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=0.03$). Não foram encontradas diferenças entre o placebo e a

fludrocortisona ($p=0.47$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$) nos controles.

Com relação à avaliação da **redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%)**, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes depressivos e controles após os 5 desafios, através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=14.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$) e na **interação entre desafios e grupos** ($F=4.37$; d.f.=4.0; $p=0.002$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.04$; d.f.=1.0; $p=0.83$).

Devido à interação significativa encontrada entre os grupos e os desafios, foi aplicado o teste t para cada desafio entre os grupos. **A RCr% foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles após a espironolactona** ($t=-2.15$; d.f.=26.6; $p=0.04$). **Após a dexametasona, encontramos um aumento das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC**, tanto nos **pacientes depressivos** quanto nos **controles**, porém esse **aumento foi significativamente maior nos pacientes depressivos do que nos controles** ($t=2.01$; d.f.=36.9; $p=0.05$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCr% após a administração do placebo ($t=0.96$; d.f.=50.0; $p=0.33$), da fludrocortisona ($t=0.70$; d.f.=50.0; $p=0.48$) e da prednisolona ($t=-1.65$; d.f.=36.8; $p=0.10$) entre os grupos. Vide gráfico 30.

Gráfico 30: Comparação das médias da redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos e controles. Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; desafio: $F=14.82$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente depressivo/ controle): $F= 4.37$; d.f.=4.0; $p=0.002$; grupo: $F=0.04$; d.f.=1.0; $p=0.83$; * $p\leq 0.05$.

Quando analisado a **RCr% após os desafios** separadamente nos pacientes depressivos e nos controles através da análise de variância de medidas repetidas, nos pacientes depressivos encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=14.13$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os pacientes depressivos apresentaram diferenças significativas na RCr% entre o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.007$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p=0.02$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.008$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças na RCr% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.24$), o placebo e a prednisolona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) e entre a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.39$) nos pacientes depressivos.

Encontramos também **nos controles diferença significativa na RCr% entre os desafios** ($F=5.53$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Os controles apresentaram diferenças significativas na RCr% entre o **placebo e a prednisolona** ($p=0.02$), o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a prednisolona** ($p=0.03$) e entre a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.02$). Não foram encontradas diferenças na RCr% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.51$), o placebo e a espironolactona ($p=0.68$), a fludrocortisona e a espironolactona

($p=1.00$), a prednisolona e a dexametasona ($p=1.00$), a prednisolona e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=1.00$) nos controles.

4.2.5.2. Avaliação do cortisol salivar em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Para a comparação do cortisol salivar entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce nos 5 desafios, foram avaliados 17 pacientes com EP e 9 sem EP. Conforme descrito no item 4.2.1.2 referente ao ACTH, não foram encontradas diferenças significativas com relação ao gênero ($p=0.66$), idade ($p=0.93$) e IMC ($p=0.74$) entre os pacientes com e sem EP. Os grupos foram semelhantes também com relação ao uso de tabaco ($p=0.44$), de ISRS ($p=0.74$), de ADT ($p=0.74$), de outros antidepressivos ($p=0.74$), de antipsicóticos ($p=0.74$), de estabilizadores do humor ($p=0.74$) e de benzodiazepínicos ($p=0.74$). As amostras também não diferiram com relação ao uso de anticoncepcional ($p=0.74$) e a presença de menopausa ($p=0.74$). Os grupos também foram homogêneos em relação à gravidade dos sintomas depressivos, ansiosos, de desesperança, de ideação suicida e de qualidade do sono. Vide tabela 15.

Quando analisado entre **pacientes depressivos com e sem estresse precoce os níveis de cortisol salivar nos tempos** (22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar) após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona) através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=22.57$; d.f.=4.0; $p<0.001$), **os tempos** ($F=42.15$; d.f.=3.0; $p<0.001$) e na interação entre **tempo e desafio** ($F=15.83$; d.f.=12.0; $p<0.001$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.06$; d.f.=1.0; $p=0.80$), na interação entre grupo e tempo ($F=0.12$; d.f.=3.0; $p=0.96$), entre grupo e desafio ($F=0.50$; d.f.=4.0; $p=0.73$) e na interação entre grupo e desafio e tempo ($F=0.88$; d.f.=12.0; $p=0.56$). Pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças nos níveis de cortisol salivar entre o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.007$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.01$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.09$), o placebo e a prednisolona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=0.65$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) nos níveis de cortisol salivar nos pacientes com e sem EP, conforme demonstrado no gráfico 31 abaixo.

Gráfico 31: Comparação dos níveis de cortisol salivar após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: EP: estresse precoce; desafio: $F=22.57$; d.f.=4.0; $p<0.001$; tempo: $F=42.15$; d.f.=3.0; $p<0.001$; desafio vs tempo: $F=15.83$; d.f.=12.0; $p<0.001$; grupo: $F=0.06$; d.f.=1.0; $p=0.80$; grupo vs desafio: $F=0.50$; d.f.=4.0; $p=0.73$; grupo vs tempo: $F=0.12$; d.f.=3.0; $p=0.96$; grupo vs tempo vs desafio: $F=0.88$; d.f.=12.0; $p=0.56$.

Os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar, expressos como área sob a curva ($AUC_{0-30-60}$), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), também foram analisados nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas. **Encontramos diferença significativa entre os desafios** ($F=28.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto **pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças nos níveis de cortisol salivar, avaliados através da $AUC_{0-30-60}$, entre o placebo e a dexametasona** ($p=0.05$), o **placebo e a espironolactona** ($p=0.05$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.001$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p<0.001$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30-60}$ entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.07$), o placebo e a prednisolona ($p=0.08$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=0.07$) nos pacientes com e sem EP.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.01$; d.f.=1.0; $p=0.90$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.86$; d.f.=4.0; $p=0.48$). Vide gráfico 32 e tabela 42.

Gráfico 32: Comparação entre as médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30-60}$), após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar; desafio: $F=28.25$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F=0.86$; d.f.=4.0; $p=0.48$; grupo: $F=0.01$; d.f.=1.0; $p=0.90$.

Os dados desta amostra de pacientes depressivos com e sem estresse precoce também foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do cortisol salivar pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e através da porcentagem de estímulo do cortisol salivar pela espironolactona com relação ao placebo. Conforme demonstrado na tabela 42, os pacientes depressivos com e sem EP apresentaram supressão semelhante tanto com a fludrocortisona ($p=0.83$), quanto com a prednisolona ($p=0.45$), quanto com a dexametasona ($p=0.46$) com relação ao placebo e estímulo semelhante do cortisol salivar com espironolactona com relação ao placebo ($p=0.50$).

Tabela 42- Médias do cortisol salivar (log) e porcentagem de supressão entre ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	Pacientes Depressivos		<i>t</i> (d.f.)	<i>P</i>
	Com Estresse	Sem Estresse		
	Precoce (<i>n</i> =17) Média (±epm)	Precoce (<i>n</i> =9) Média (±epm)		
AUC placebo (0-30'-60')	0.92 (±0.07)	0.98 (±0.11)	-0.49 (24.0)	0.62
AUC fludrocortisona (0-30'-60')	0.77 (±0.08)	0.76 (±0.09)	0.04 (24.0)	0.96
AUC prednisolona (0-30'-60')	0.82 (±0.04)	0.73 (±0.09)	1.02 (24.0)	0.32
AUC dexametasona (0-30'-60')	0.40 (±0.04)	0.49 (±0.06)	-1.26 (24.0)	0.21
AUC espironolactona (0-30'-60')	1.12 (±0.04)	1.03 (±0.08)	1.03 (24.0)	0.31
Supressão pela fludrocortisona	-8.5% (±12.6)	-12.9% (±15.4)	0.21 (24.0)	0.83
Supressão pela prednisolona	8.1% (±18.4)	-13.4% (±16.3)	0.77 (24.0)	0.45
Supressão pela dexametasona	-52.5% (±4.8)	-46.2% (±7.3)	-0.73 (24.0)	0.46
Estímulo pela espironolactona	42.1% (±23.6)	17.6% (±19.8)	0.68 (24.0)	0.50

Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (nmolxh/L); cortisol salivar: nmol/L; *epm*: erro da média.

Para as análises qualitativas da presença de resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR), utilizamos os valores originais do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Com relação à presença de CAR entre os pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os desafios, não encontramos diferenças significativas entre os grupos após placebo ($p=0.61$), fludrocortisona ($p=0.63$), prednisolona ($p=0.58$), dexametasona ($p=0.41$) e espironolactona ($p=0.67$). Após placebo, identificou-se este fenômeno em 52.9% dos pacientes com EP e em 55.6% dos pacientes sem EP. Após a fludrocortisona, 64.7% dos pacientes com EP e 66.7% dos pacientes sem EP apresentaram CAR. Com relação à presença de CAR entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce após prednisolona, apenas 5.9% dos pacientes com EP e 11.1% dos pacientes sem EP apresentaram CAR e após dexametasona, 35.3% dos pacientes com EP apresentaram CAR comparados a 22.2% dos pacientes sem EP. Após espironolactona, 76.5% dos pacientes com EP e 77.8% dos pacientes sem EP apresentaram CAR, conforme demonstrado na tabela 43 abaixo.

Tabela 43- Resposta do cortisol salivar ao acordar (CAR) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	Pacientes Depressivos		χ^2 (d.f.)	<i>P</i>
	Com Estresse Precoce (<i>n</i> =17) (100%)	Sem Estresse Precoce (<i>n</i> =9) (100%)		
CAR placebo	9 (52.9)	5 (55.6)	0.01 (1.0)	0.61
CAR fludrocortisona	11 (64.7)	6 (66.7)	0.01 (1.0)	0.63
CAR prednisolona	1 (5.9)	1 (11.1)	0.22 (1.0)	0.58
CAR dexametasona	6 (35.3)	2 (22.2)	0.47 (1.0)	0.41
CAR espironolactona	13 (76.5)	7 (77.8)	0.006 (1.0)	0.67

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar.

A avaliação do **incremento absoluto das concentrações de cortisol salivar** durante a primeira hora após o acordar (AINC), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), também foi analisada nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas. Encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=7.47$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto **pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças no AINC entre o placebo e a prednisolona** ($p=0.05$), **a fludrocortisona e a prednisolona** ($p=0.002$), **a fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.04$), **a prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p=0.004$). Não foram encontradas diferenças significativas no AINC entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a dexametasona ($p=0.22$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$), a prednisolona e a dexametasona ($p=0.98$) nos pacientes com e sem EP.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.62$; d.f.=1.0; $p=0.43$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.17$; d.f.=4.0; $p=0.94$). Vide gráfico 33.

Gráfico 33: Comparação das médias do incremento absoluto dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; desafio: $F=7.47$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F=0.17$; d.f.=4.0; $p=0.94$; grupo: $F=0.62$; d.f.=1.0; $p=0.43$.

Com relação à avaliação do **incremento relativo dos níveis de cortisol salivar** durante a primeira hora após o acordar (CARi%), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios, através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=3.01$; d.f.=4.0; $p=0.02$). Tanto pacientes depressivos com e sem EP apresentaram diferenças no **CARi% apenas entre a fludrocortisona e a prednisolona** ($p=0.02$) e entre a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.03$). Não foram encontradas diferenças significativas no CARi% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=1.00$), o placebo e a prednisolona ($p=0.20$), o placebo e a dexametasona ($p=1.00$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a dexametasona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=1.00$), a prednisolona e a dexametasona ($p=0.30$) e entre a dexametasona e a espironolactona ($p=1.00$) nos pacientes com e sem EP.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.56$; d.f.=1.0; $p=0.46$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.66$; d.f.=4.0; $p=0.62$), conforme demonstrado no gráfico 34 abaixo.

Gráfico 34: Comparação das médias do incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; desafio: $F=7.47$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F= 0.17$; d.f.=4.0; $p=0.94$; grupo: $F=0.62$; d.f.=1.0; $p=0.43$.

Para as análises qualitativas da presença do ritmo circadiano, utilizamos os valores originais do cortisol salivar sem transformação logarítmica. Com relação à presença do RC entre os pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os desafios, não encontramos diferenças significativas entre os grupos após o placebo ($p=0.21$), a fludrocortisona ($p=0.28$), a prednisolona ($p=0.48$), a dexametasona ($p=0.73$) e a espironolactona ($p=0.58$). Após o placebo, identificou-se este fenômeno em 88.2% dos pacientes com EP e em 66.7% dos pacientes sem EP. Após a fludrocortisona, 64.7% dos pacientes com EP comparados a 44.4% dos pacientes sem EP apresentaram RC. Com relação à presença de RC entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce após a prednisolona, 35.3% dos pacientes com EP e 44.4% dos pacientes sem EP apresentaram RC e após a dexametasona apenas 11.8% dos pacientes com EP e 11.1% dos pacientes sem EP apresentaram RC. Após a espironolactona, a maioria dos pacientes com EP (94.1%) e sem EP (88.9%) apresentaram RC, conforme demonstrado na tabela 44 abaixo.

Tabela 44- Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar (RC) após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona e dexametasona e estímulo pela espironolactona nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

	Pacientes Depressivos		χ^2 (d.f.)	P
	Com Estresse Precoce (n=17) (100%)	Sem Estresse Precoce (n=9) (100%)		
RC placebo	15 (88.2)	6 (66.7)	1.76 (1.0)	0.21
RC fludrocortisona	11 (64.7)	4 (44.4)	0.99 (1.0)	0.28
RC prednisolona	6 (35.3)	4 (44.4)	0.21 (1.0)	0.48
RC dexametasona	2 (11.8)	1 (11.1)	0.002 (1.0)	0.73
RC espironolactona	16 (94.1)	8 (88.9)	0.22 (1.0)	0.58

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar.

Com relação à avaliação da **redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC** (RCabr), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), entre os pacientes depressivos com e sem estresse precoce após os 5 desafios (placebo vs fludrocortisona vs prednisolona vs dexametasona vs espironolactona), através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=23.39$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto pacientes depressivos quanto controles apresentaram diferenças na RCabr entre o **placebo e a fludrocortisona** ($p=0.04$), o **placebo e a dexametasona** ($p<0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.001$), a **fludrocortisona e a espironolactona** ($p=0.001$), a **prednisolona e a dexametasona** ($p=0.02$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p<0.001$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCabr entre o placebo e a prednisolona ($p=0.08$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$) e entre a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$) nos 2 grupos.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.44$; d.f.=1.0; $p=0.51$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.34$; d.f.=4.0; $p=0.85$). Vide gráfico 35.

Gráfico 35: Comparação das médias da redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; desafio: $F=23.39$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F=0.34$; d.f.=4.0; $p=0.85$; grupo: $F=0.44$; d.f.=1.0; $p=0.51$.

Quanto à avaliação da **redução relativa das concentrações de cortisol salivar** durante a avaliação do RC (RCr%), após transformação logarítmica ($\log_{10}$), nos pacientes **depressivos com e sem estresse precoce** após os 5 desafios, através da análise de variância de medidas repetidas, encontramos **diferença significativa entre os desafios** ($F=12.05$; d.f.=4.0; $p<0.001$). Tanto pacientes depressivos quanto controles apresentaram diferenças na RCr% entre o **placebo e a dexametasona** ($p=0.001$), a **fludrocortisona e a dexametasona** ($p=0.01$), a **prednisolona e a espironolactona** ($p=0.007$) e entre a **dexametasona e a espironolactona** ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas na RCr% entre o placebo e a fludrocortisona ($p=0.47$), o placebo e a prednisolona ($p=0.91$), o placebo e a espironolactona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a prednisolona ($p=1.00$), a fludrocortisona e a espironolactona ($p=0.76$) e entre a prednisolona e a dexametasona ($p=0.06$) nos 2 grupos.

No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($F=0.004$; d.f.=1.0; $p=0.94$) e na interação entre desafios e grupos ($F=0.40$; d.f.=4.0; $p=0.80$), conforme demonstrado no gráfico 36 abaixo.

Gráfico 36: Comparação das médias da redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce. Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; desafio: $F=12.05$; d.f.=4.0; $p<0.001$; desafio vs grupo (paciente com EP/ sem EP): $F= 0.40$; d.f.=4.0; $p=0.80$; grupo: $F=0.004$; d.f.=1.0; $p=0.94$.

Para as análises de correlações entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$, do $CARi\%$ e da $RCr\%$ e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce após o placebo utilizamos a amostra maior descrita nos resultados da avaliação clínica e no início deste item sobre cortisol salivar, composta por 47 pacientes depressivos divididos de acordo com o estresse precoce em 33 pacientes com EP e 14 sem EP. Para os demais desafios (fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona), utilizamos as mesmas amostras iniciais avaliadas nas correlações do ACTH plasmático (após fludrocortisona: 27 pacientes com EP e 12 sem EP, após prednisolona e dexametasona: 25 pacientes com EP e 12 sem EP e após espironolactona: 19 pacientes com EP e 9 sem EP). Os dados das correlações entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$, do $CARi\%$ e da $RCr\%$ após cada desafio e as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com e sem estresse precoce estão detalhados nas tabelas a seguir.

Tabela 45- Correlação entre o cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.05 <i>p</i> = 0.76	r= 0.08 <i>p</i> = 0.70	r= -0.07 <i>p</i> = 0.73	r= -0.11 <i>p</i> = 0.57	r= -0.33 <i>p</i> = 0.16
MADRS	r= 0.15 <i>p</i> = 0.40	r= 0.25 <i>p</i> = 0.20	r= -0.13 <i>p</i> = 0.52	r= -0.10 <i>p</i> = 0.62	r= -0.46 <i>p</i>= 0.04*
BDI-II	r= 0.02 <i>p</i> = 0.88	r= -0.24 <i>p</i> = 0.22	r= -0.11 <i>p</i> = 0.59	r= 0.06 <i>p</i> = 0.77	r= -0.15 <i>p</i> = 0.54
BAI	r= -0.12 <i>p</i> = 0.48	r= 0.08 <i>p</i> = 0.68	r= 0.29 <i>p</i> = 0.34	r= -0.03 <i>p</i> = 0.86	r= -0.10 <i>p</i> = 0.67
BHS	r= 0.18 <i>p</i> = 0.31	r= 0.07 <i>p</i> = 0.72	r= 0.09 <i>p</i> = 0.65	r= -0.06 <i>p</i> = 0.77	r= -0.11 <i>p</i> = 0.64
BSI	r= -0.14 <i>p</i> = 0.43	r= -0.04 <i>p</i> = 0.84	r= 0.08 <i>p</i> = 0.68	r= -0.05 <i>p</i> = 0.81	r= -0.13 <i>p</i> = 0.57
BIS-11	r= -0.02 <i>p</i> = 0.88	r= 0.29 <i>p</i> = 0.13	r= 0.53 <i>p</i>= 0.006**	r= -0.15 <i>p</i> = 0.48	r= 0.09 <i>p</i> = 0.71
PSQI	r= -0.007 <i>p</i> = 0.98	r= -0.01 <i>p</i> = 0.97	r= 0.27 <i>p</i> = 0.34	r= -0.58 <i>p</i>= 0.03*	r= -0.18 <i>p</i> = 0.52
CTQ	r= -0.003 <i>p</i> = 0.98	r= -0.04 <i>p</i> = 0.83	r= 0.12 <i>p</i> = 0.57	r= -0.02 <i>p</i> = 0.92	r= -0.36 <i>p</i> = 0.12

Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (nmolxh/L); GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 33 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * *p*≤0.05, ** *p*≤0.01.

Conforme demonstrado na tabela 45 acima, nos **pacientes depressivos com EP** encontramos uma **correlação positiva de moderada intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após prednisolona** e os **escores de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: *p*=0.006). Encontramos também uma **correlação negativa de moderada intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após dexametasona** e os **escores do Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI: *p*=0.03)** e entre os **níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após espironolactona** e os **escores da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: *p*=0.04)**. Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após o placebo e a fludrocortisona e as medidas psicométricas de avaliação da gravidade clínica.

Tabela 46- Correlação entre o cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.42 p= 0.13	r= 0.13 p= 0.67	r= 0.17 p= 0.59	r= -0.09 p= 0.76	r= -0.26 p= 0.50
MADRS	r= -0.36 p= 0.20	r= 0.07 p= 0.83	r= 0.001 p= 0.99	r= 0.12 p= 0.70	r= -0.27 p= 0.47
BDI-II	r= -0.26 p= 0.37	r= -0.03 p= 0.91	r= 0.63 p= 0.03*	r= -0.43 p= 0.16	r= -0.37 p= 0.33
BAI	r= 0.09 p= 0.74	r= 0.32 p= 0.31	r= 0.51 p= 0.08	r= 0.07 p= 0.82	r= 0.72 p= 0.03*
BHS	r= -0.23 p= 0.42	r= 0.26 p= 0.41	r= 0.82 p= 0.001***	r= -0.33 p= 0.29	r= -0.08 p= 0.84
BSI	r= -0.46 p= 0.09	r= -0.15 p= 0.64	r= 0.48 p= 0.11	r= -0.50 p= 0.09	r= -0.47 p= 0.20
BIS-11	r= -0.03 p= 0.92	r= -0.27 p= 0.40	r= -0.06 p= 0.84	r= -0.48 p= 0.11	r= -0.65 p= 0.05*
PSQI	r= 0.70 p= 0.11	r= -0.09 p= 0.88	r= -0.81 p= 0.09	r= 0.79 p= 0.11	r= 0.55 p= 0.34
CTQ	r= -0.10 p= 0.72	r= -0.76 p= 0.004**	r= 0.02 p= 0.93	r= -0.45 p= 0.14	r= -0.49 p= 0.18

Nota: AUC: Área sob a curva das medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (nmolxh/L); GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 14 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

Conforme demonstrado na tabela 46 acima, nos **pacientes depressivos sem EP encontramos uma correlação negativa de forte intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após a fludrocortisona e a gravidade do estresse precoce** avaliado pelo Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ: $p=0.004$). Encontramos também uma **correlação positiva de moderada intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após prednisolona e os sintomas de depressão** avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II: $p=0.03$) e uma **correlação positiva de forte intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após prednisolona e os sintomas de desesperança** avaliados através da Escala de Desesperança de Beck (BHS: $p=0.001$). Após **espironolactona, encontramos uma correlação positiva de forte intensidade entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} e os sintomas de ansiedade** avaliados através do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI: $p=0.03$) e uma **correlação negativa de moderada intensidade com os sintomas de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de

Barratt (BIS-11: $p=0.05$). Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de cortisol salivar da AUC_{0-30'-60'} após o placebo e após a dexametasona e as medidas psicométricas nos pacientes sem EP.

Tabela 47- Correlação entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR (CARI%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	$r = -0.06$ $p = 0.71$	$r = -0.11$ $p = 0.59$	$r = 0.08$ $p = 0.68$	$r = 0.01$ $p = 0.94$	$r = -0.26$ $p = 0.27$
MADRS	$r = -0.13$ $p = 0.45$	$r = -0.08$ $p = 0.68$	$r = 0.25$ $p = 0.23$	$r = 0.02$ $p = 0.89$	$r = -0.07$ $p = 0.77$
BDI-II	$r = 0.12$ $p = 0.50$	$r = -0.11$ $p = 0.57$	$r = 0.21$ $p = 0.30$	$r = 0.39$ $p = 0.05^*$	$r = -0.18$ $p = 0.46$
BAI	$r = 0.02$ $p = 0.88$	$r = -0.12$ $p = 0.53$	$r = 0.09$ $p = 0.63$	$r = 0.45$ $p = 0.02^*$	$r = -0.20$ $p = 0.41$
BHS	$r = 0.02$ $p = 0.88$	$r = 0.07$ $p = 0.71$	$r = 0.33$ $p = 0.11$	$r = 0.38$ $p = 0.06$	$r = 0.14$ $p = 0.55$
BSI	$r = -0.05$ $p = 0.78$	$r = 0.22$ $p = 0.27$	$r = 0.21$ $p = 0.30$	$r = 0.32$ $p = 0.11$	$r = 0.12$ $p = 0.60$
BIS-11	$r = -0.002$ $p = 0.99$	$r = 0.36$ $p = 0.06$	$r = 0.16$ $p = 0.44$	$r = 0.10$ $p = 0.63$	$r = -0.20$ $p = 0.39$
PSQI	$r = 0.25$ $p = 0.26$	$r = -0.07$ $p = 0.78$	$r = -0.14$ $p = 0.63$	$r = 0.12$ $p = 0.67$	$r = 0.44$ $p = 0.11$
CTQ	$r = 0.07$ $p = 0.69$	$r = -0.36$ $p = 0.07$	$r = 0.06$ $p = 0.77$	$r = 0.20$ $p = 0.34$	$r = 0.13$ $p = 0.60$

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 33 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * $p \leq 0.05$.

Conforme demonstrado na tabela 47 acima, nos **pacientes depressivos com EP**, encontramos uma **correlação positiva de fraca intensidade entre o CARI% após dexametasona** e os **sintomas de depressão** avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II: $p=0.05$) e uma **correlação positiva de moderada intensidade entre o CARI% após dexametasona** e os **escores do Inventário de Ansiedade** de Beck (BAI: $p=0.02$). Não foram encontradas correlações significativas entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após placebo, fludrocortisona, prednisolona e espironolactona e as medidas psicométricas de avaliação da gravidade clínica nos pacientes depressivos com E

Tabela 48- Correlação entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR (CARi%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.007 <i>p</i> = 0.98	r= -0.09 <i>p</i> = 0.76	r= 0.15 <i>p</i> = 0.64	r= -0.10 <i>p</i> = 0.75	r= -0.06 <i>p</i> = 0.86
MADRS	r= -0.08 <i>p</i> = 0.77	r= -0.008 <i>p</i> = 0.98	r= 0.37 <i>p</i> = 0.23	r= -0.54 <i>p</i> = 0.06	r= -0.29 <i>p</i> = 0.44
BDI-II	r= -0.26 <i>p</i> = 0.37	r= -0.18 <i>p</i> = 0.57	r= 0.54 <i>p</i> = 0.07	r= -0.42 <i>p</i> = 0.17	r= 0.29 <i>p</i> = 0.44
BAI	r= -0.26 <i>p</i> = 0.37	r= 0.20 <i>p</i> = 0.52	r= 0.15 <i>p</i> = 0.62	r= 0.09 <i>p</i> = 0.77	r= -0.29 <i>p</i> = 0.44
BHS	r= -0.11 <i>p</i> = 0.69	r= 0.09 <i>p</i> = 0.77	r= 0.68 <i>p</i> = 0.01**	r= -0.04 <i>p</i> = 0.89	r= -0.02 <i>p</i> = 0.96
BSI	r= 0.21 <i>p</i> = 0.47	r= 0.15 <i>p</i> = 0.64	r= 0.49 <i>p</i> = 0.10	r= -0.33 <i>p</i> = 0.29	r= 0.07 <i>p</i> = 0.84
BIS-11	r= 0.45 <i>p</i> = 0.10	r= 0.22 <i>p</i> = 0.48	r= -0.12 <i>p</i> = 0.70	r= -0.16 <i>p</i> = 0.62	r= 0.72 <i>p</i> = 0.03*
PSQI	r= 0.51 <i>p</i> = 0.30	r= -0.67 <i>p</i> = 0.21	r= -0.81 <i>p</i> = 0.09	r= 0.22 <i>p</i> = 0.72	r= -0.24 <i>p</i> = 0.69
CTQ	r= -0.22 <i>p</i> = 0.44	r= -0.01 <i>p</i> = 0.96	r= 0.44 <i>p</i> = 0.15	r= -0.33 <i>p</i> = 0.29	r= 0.49 <i>p</i> = 0.17

Nota: CAR: Resposta do cortisol salivar ao acordar; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 14 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * *p*≤0.05; ** *p*≤0.01.

Nos **pacientes depressivos sem EP** encontramos uma **correlação positiva de moderada intensidade entre o CARi% após prednisolona e os sintomas de desesperança** avaliados através de Escala de Desesperança de Beck (BHS: *p*=0.01). Encontramos também uma **correlação positiva de forte intensidade entre o CARi% após espironolactona e os escores de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: *p*=0.03). Não foram encontradas correlações significativas entre o incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a avaliação da CAR após o placebo, a fludrocortisona e a dexametasona e as medidas psicométricas nos pacientes sem EP, conforme demonstrado na tabela 48 acima.

Tabela 49- Correlação entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos com estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^c	Dexametasona ^c	Espironolactona ^d
GRID-HAM-D₂₁	r= -0.27 p= 0.12	r= -0.24 p= 0.22	r= -0.14 p= 0.49	r= -0.20 p= 0.33	r= 0.72 p< 0.001***
MADRS	r= -0.30 p= 0.19	r= -0.21 p= 0.29	r= -0.24 p= 0.23	r= -0.16 p= 0.44	r= 0.73 p< 0.001***
BDI-II	r= -0.19 p= 0.27	r= -0.29 p= 0.13	r= 0.13 p= 0.52	r= -0.39 p= 0.05*	r= -0.09 p= 0.71
BAI	r= 0.10 p= 0.56	r= -0.12 p= 0.55	r= 0.001 p= 0.99	r= -0.47 p= 0.01*	r= 0.26 p= 0.26
BHS	r= -0.07 p= 0.68	r= -0.21 p= 0.29	r= -0.27 p= 0.19	r= 0.02 p= 0.93	r= 0.02 p= 0.91
BSI	r= 0.08 p= 0.66	r= 0.16 p= 0.41	r= 0.06 p= 0.76	r= -0.09 p= 0.66	r= 0.13 p= 0.57
BIS-11	r= 0.02 p= 0.88	r= 0.04 p= 0.82	r= -0.44 p= 0.02*	r= -0.09 p= 0.67	r= 0.34 p= 0.15
PSQI	r= 0.32 p= 0.15	r= -0.03 p= 0.89	r= -0.25 p= 0.38	r= -0.07 p= 0.80	r= -0.21 p= 0.47
CTQ	r= -0.30 p= 0.09	r= -0.08 p= 0.69	r= 0.15 p= 0.46	r= 0.09 p= 0.63	r= 0.22 p= 0.37

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 33 pacientes com EP; ^b: n= 27 pacientes com EP; ^c: n= 25 pacientes com EP; ^d: n= 19 pacientes com EP; * p≤0.05; *** p≤0.001.

Conforme demonstrado na tabela 49 acima, nos **pacientes depressivos com EP**, encontramos uma **correlação negativa de moderada intensidade entre a RCr% após a prednisolona** e os **escores de impulsividade** avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: p=0.02). Encontramos também uma **correlação negativa de fraca intensidade entre a RCr% após dexametasona** e os **sintomas de depressão** avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II: p=0.05) e uma **correlação negativa de moderada intensidade entre a RCr% após dexametasona** e os **sintomas ansiosos** avaliados pelo Inventário de Ansiedade de Beck (BAI: p=0.01). **Após espironolactona, encontramos uma correlação positiva de forte intensidade entre a RCr% e os escores das Escalas de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton (GRID-HAM-D₂₁: p<0.001) e de Montgomery-Asberg (MADRS: p<0.001).** Não foram encontradas correlações significativas entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após o placebo e a

fludrocortisona e as medidas psicométricas de avaliação da gravidade clínica nos pacientes depressivos com EP.

Tabela 50- Correlação entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%) (log) após os desafios com as medidas psicométricas nos pacientes depressivos sem estresse precoce

	Placebo ^a	Fludrocortisona ^b	Prednisolona ^b	Dexametasona ^b	Espironolactona ^c
GRID-HAM-D₂₁	r= 0.32 p= 0.25	r= 0.01 p= 0.96	r= 0.28 p= 0.37	r= 0.37 p= 0.23	r= -0.58 p= 0.10
MADRS	r= 0.47 p= 0.08	r= 0.21 p= 0.50	r= 0.40 p= 0.19	r= 0.01 p= 0.96	r= -0.07 p= 0.84
BDI-II	r= 0.40 p= 0.15	r= 0.23 p= 0.46	r= -0.21 p= 0.50	r= 0.36 p= 0.24	r= -0.44 p= 0.23
BAI	r= -0.24 p= 0.40	r= -0.27 p= 0.38	r= -0.23 p= 0.46	r= 0.52 p= 0.08	r= -0.31 p= 0.42
BHS	r= 0.26 p= 0.37	r= -0.04 p= 0.89	r= -0.41 p= 0.18	r= 0.50 p= 0.09	r= -0.68 p= 0.04*
BSI	r= 0.22 p= 0.45	r= 0.11 p= 0.71	r= -0.10 p= 0.74	r= 0.41 p= 0.18	r= -0.59 p= 0.09
BIS-11	r= 0.16 p= 0.58	r= 0.41 p= 0.17	r= -0.38 p= 0.22	r= -0.04 p= 0.89	r= 0.03 p= 0.93
PSQI	r= -0.40 p= 0.43	r= -0.52 p= 0.36	r= 0.79 p= 0.10	r= -0.75 p= 0.14	r= 0.46 p= 0.43
CTQ	r= 0.37 p= 0.19	r= 0.48 p= 0.11	r= -0.23 p= 0.47	r= -0.41 p= 0.18	r= -0.11 p= 0.77

Nota: RC: Ritmo circadiano da secreção de cortisol salivar; GRID-HAM-D₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton; MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg; BDI-II: 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; PSQI: Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburg; CTQ: Questionário Sobre Traumas na Infância; ^a: n= 14 pacientes sem EP; ^b: n= 12 pacientes sem EP; ^c: n= 9 pacientes sem EP; * $p \leq 0.05$.

Conforme demonstrado na tabela 50 acima, nos **pacientes depressivos sem EP encontramos apenas uma correlação negativa de moderada intensidade entre a RCr% após espironolactona e os sintomas de desesperança** avaliados através de Escala de Desesperança de Beck (BHS: $p=0.04$). Não foram encontradas correlações significativas entre a redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC após o placebo, a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona e as medidas psicométricas nos pacientes sem EP.

5 - DISCUSSÃO

A depressão é uma doença crônica, recorrente e de longa duração. Os eventos estressantes da vida, principalmente as situações de estresse que ocorrem no início da vida, desempenham um papel importante no desencadeamento de episódios depressivos e estão bem estabelecidos como precipitantes agudos de doenças psiquiátricas. Devido às altas taxas de prevalência na população geral e suas consequências deletérias, a depressão tem merecido cada vez mais destaque na literatura científica e nos contextos de pesquisa. Embora muitos estudos venham sendo desenvolvidos no intuito de obter uma melhor compreensão da fisiopatogenia e dos fatores etiológicos envolvidos na depressão, ainda existem muitas lacunas nesta área, principalmente no que se refere ao papel que os eventos traumáticos ocorridos na infância exercem no funcionamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e no desenvolvimento de transtornos depressivos no adulto. Com base nestes dados, focamos este estudo na avaliação clínica e endócrina de pacientes em episódio depressivo atual com e sem estresse precoce, comparados a controles saudáveis. Para tal, inicialmente foi realizado uma investigação clínica, para a caracterização da gravidade da sintomatologia psiquiátrica e a avaliação do estresse precoce. Na sequência, foi conduzido o protocolo de investigação endócrina para a avaliação da dinâmica dos hormônios moduladores do eixo HPA e da resposta do eixo HPA frente aos agonistas e antagonistas dos receptores glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) em pacientes depressivos com e sem estresse precoce e controles. A avaliação de tais variáveis nesta amostra ofereceu evidências de que existem diferenças significativas a serem consideradas, principalmente no que se refere ao funcionamento do eixo HPA e seus receptores entre pacientes depressivos e controles.

5.1. Avaliação Clínica

A seguir serão discutidos os principais achados das avaliações clínicas, primeiramente, entre pacientes depressivos e controles e após entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

5.1.1. Avaliação clínica dos pacientes depressivos e controles

Nossa amostra de pacientes depressivos foi constituída predominantemente por mulheres, brancas, com idade média de 36.7 anos e valor médio de IMC de 28.1 Kg/m². Estes dados corroboram os achados da literatura que demonstram que, embora a depressão acometa indivíduos em todas as idades, os índices de maior incidência dos quadros depressivos ocorrem nas idades médias (Lewinsohn, 1989; Wong, 2007), sendo estes de duas a três vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens (cerca de 10-25% para mulheres e 5-12%

para homens) (Fleck et al., 2009; Kessler et al., 2005a). Quanto à cor, embora tenhamos encontrado um predomínio de pacientes da cor branca, no grupo controle este predomínio também foi observado. Neste sentido, nossos achados estão de acordo com o estudo de Blazer (2000) que demonstrou que a prevalência de transtornos de humor não varia de forma significativa em função da raça ou etnia (Blazer, 2000). Ainda, com relação ao IMC, no nosso estudo tanto o grupo de pacientes depressivos quanto o grupo controle foi constituído predominantemente por indivíduos com sobrepeso. As evidências nesta área demonstram que a depressão na idade adulta está vinculada a um maior risco de desenvolver doenças metabólicas, como a obesidade (Rocha e Fleck, 2010). Ademais, os estudos tem demonstrado uma probabilidade até 25% maior de os obesos desenvolverem problemas psicológicos, especialmente depressão e ansiedade, sendo muito frequente a prevalência de quadros depressivos em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica (Oliveira et al., 2004; Simon et al., 2006; Almeida et al., 2012). No entanto, é importante ressaltar que no nosso estudo, devido as possíveis alterações que essa variável pudesse gerar nas avaliações endócrinas, o IMC dos pacientes e controles, sempre que possível, foi controlado para que não houvesse diferença significativa entre os grupos.

O menor nível de escolaridade tem se mostrado um fator positivo para o adoecimento psíquico (Gazalle et al., 2004), o que corrobora com os achados do nosso estudo que mostram um nível de escolaridade maior entre os controles saudáveis. As pesquisas conduzidas por Kessler et al. (2003) e Al-Shammari e Al-Subaie (1999) têm demonstrado que ser solteiro e morar sozinho são fatores que estão associados a uma maior prevalência de depressão (Al-Shammari e Al-Subaie, 1999; Kessler, 2003). No entanto, no nosso estudo não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes e controles com relação ao estado civil. Nas nossas amostras, a maioria tanto dos pacientes quanto dos controles não eram tabagistas, nem etilistas e nem usuários (as) de drogas ilícitas. Esse dado mostra-se contrário aos achados da literatura que têm demonstrado uma alta prevalência de Depressão Maior em usuários de substância psicoativa (Hufford, 2001; Zaleski et al., 2006; Hätonen et al., 2008; Bares, 2014). Outro achado relevante do nosso estudo foi alta prevalência de doenças clínicas encontrada entre os pacientes depressivos. Neste sentido, as evidências mostram que a depressão na idade adulta está vinculada a um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes, demência, alterações metabólicas, tais como obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão que contribuem para o surgimento de lesão vascular e desequilíbrio hormonal (Rocha e Fleck, 2010; Brown et al., 2004; Danese et al., 2009).

No que diz respeito ao diagnóstico e o subtipo depressivo, a nossa amostra foi composta predominantemente por pacientes com depressão unipolar, com características não-melancólicas. De acordo com dados da literatura a prevalência de depressão unipolar é de 16.2%, enquanto os transtornos do espectro bipolar apresentam uma prevalência de 4.5% ao longo da vida na população (Kessler et al., 2003; Hirschfeld, 2014). A depressão unipolar e a depressão bipolar são transtornos depressivos distintos, mas que apresentam quadros clínicos muito semelhantes. Contudo, parece que há diferenças entre um e outro tipo no que se refere à apresentação fenomenológica da depressão. Dados da literatura tem demonstrado que a depressão unipolar tende a estar mais associada a sintomas depressivos melancólicos, enquanto os sintomas depressivos atípicos parecem ser mais comuns na depressão bipolar (Mitchell et al., 2001; Hirschfeld, 2014). No entanto, estes dados da literatura não foram confirmados na nossa amostra de pacientes depressivos avaliados. Enquanto, a depressão melancólica se caracteriza por anedonia absoluta, humor depressivo não reativo a estímulos agradáveis, sentimentos de culpa, desvalia e desesperança e sintomas vegetativos como insônia terminal, diminuição de apetite, perda de peso, variação diurna dos sintomas com piora matinal, prejuízo no funcionamento sexual e distúrbios psicomotores (Parker, 2000; Coryell, 2007; Jurueña et al., 2011). A depressão atípica engloba um grupo de pacientes que apresentam reatividade do humor (capacidade de se alegrar diante de eventos positivos), padrão persistente de extrema sensibilidade à percepção de rejeição interpessoal, sensação de fadiga acentuada (paralisia de chumbo) e “peso” nos membros associado a dor cônica. Descreve-se também como característica constante das pessoas sujeitas a esse tipo de depressão a inversão de sintomas neurovegetativos, como aumento de peso, de apetite, em particular por carboidratos, da libido e do sono (Stewart et al., 1993; Levitan et al., 1997; Parker, 2007). Ademais, a depressão melancólica tem sido associada a uma menor incidência de eventos estressores, menores taxas de transtornos de personalidade, menor incidência de tentativas de suicídio de baixa letalidade e menor prevalência de história familiar de alcoolismo (Coryell, 2007). Já os pacientes com depressão atípica tendem a ter um início mais precoce da doença associado a altas taxas de comorbidades psiquiátricas (distímia, abuso de substâncias, transtornos de conduta, transtorno do pânico e fobia social), maiores taxas de negligência/abuso infantil e de transtorno de abuso de álcool/drogas familiar (Sullivan et al., 1998; Matza et al., 2003), perfil este compatível com maioria dos pacientes depressivos avaliados na nossa amostra. Por fim, cabe ressaltar ainda, que embora os estudos demonstrem uma prevalência maior do subtipo melancólico em pacientes com depressão unipolar, 15% a

30% dos pacientes com depressão unipolar podem apresentar episódios depressivos com características atípicas (Gold e Chrousos, 2002).

Cabe ressaltar que a maioria dos pacientes depressivos avaliados no nosso estudo apresentava comorbidades psiquiátricas, principalmente Transtornos de Ansiedade e de Personalidade, tinha histórico de tentativas de suicídio, estava fazendo uso em média de duas ou três medicações psicotrópicas, tinha histórico de tratamento psiquiátrico prévio e quase metade deles tinham internação psiquiátrica prévia. Quando comparados aos controles, à maioria dos pacientes apresentava histórico familiar positivo de transtornos psiquiátricos e tinham história de estresse precoce, demonstrando assim, a gravidade dos quadros depressivos dos pacientes avaliados.

A depressão é uma doença com incidência relativamente elevada devido às altas taxas de remissão e recorrência (Kessler et al., 2003; Fleck et al., 2009). As comorbidades psiquiátricas têm sido associadas, em diversos estudos, à recorrência e piora dos quadros depressivos (Fava et al., 1997), além de influenciarem no aumento do risco de suicídio. Segundo a National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), aproximadamente 70% dos pacientes com depressão maior, apresentam também critérios diagnósticos para outro transtorno psiquiátrico, sendo os transtornos de ansiedade os mais prevalentes (59,2%), seguidos pelos transtornos de controle dos impulsos (30%) e de abuso de substâncias (24%) (Kessler et al., 2003). De acordo com Souery et al. (2007) a ideação suicida e os transtornos de personalidade, entre outros fatores, aumentam em 2.2 e 1.7 vezes mais, respectivamente, o risco de desenvolver depressão resistente (Souery et al., 2007). O suicídio é uma das maiores causas de mortalidade ao redor do mundo, especialmente entre sujeitos jovens e devido à sua crescente prevalência, esta condição tem sido considerada uma questão de saúde pública (McGirr et al., 2007; Chachamovich et al., 2009). Diversos estudos têm demonstrado que a depressão é a principal entidade nosológica associada à tentativa de suicídio, à ideação suicida e a planos suicidas (Kessler et al., 2005b; Lee et al., 2007), estando presente em cerca de 2/3 dos casos de suicídio cometidos no mundo (Sartorius, 2001). A importância da comorbidade na elevação do risco de suicídio também está bem estabelecida. Um estudo finlandês de autópsia psicológica realizado por Henriksson et al. (1993) numa amostra de 229 suicídios, revelou que 93% tinham um diagnóstico psiquiátrico. Quase metade dos casos (44%) tinha 2 ou mais diagnósticos psiquiátricos, sendo a depressão (59%) e a dependência ou abuso de álcool (43%) os transtornos mais prevalentes e 31% dos casos tinham também diagnóstico de Transtorno de personalidade.

Além das comorbidades psiquiátricas uma série de outros fatores também encontram-se relacionados com a depressão e com o desenvolvimento de quadros resistentes ao tratamento, de modo a apresentar risco para tal doença, como história familiar positiva para transtornos psiquiátricos, problemas de saúde crônicos ou graves, isolamento social, exposição a experiências estressantes e perda parental prematura (Baptista, 2004; Levinson, 2006; Nierenberg et al., 2007; Wooderson et al., 2011). A literatura mostra que o risco de depressão aumenta 2 a 3 vezes em parente de primeiro grau de indivíduos com depressão maior em comparação a controles (Klerman e Weissman, 1989). Segundo Duggan et al. (1998), a história familiar positiva para transtornos psiquiátricos graves, isto é, psicose com ou sem componente afetivo, depressão com tratamento hospitalar e suicídio, foi associada com uma pior evolução em pacientes com depressão maior. Pesquisadores evidenciam ainda que entre os principais fatores associados à depressão na vida adulta, encontram-se a exposição à estressores na infância, como os abusos e as negligências. Cerca de um quarto a um terço das crianças maltratadas preencherão critérios para depressão maior ao final da década dos 20 anos de idade (Hecht e Hansen, 2001; Fleck et al., 2009), dados estes que corroboram os achados do nosso estudo.

Embora até o momento não existam marcadores biológicos bem estabelecidos para o julgamento sobre a presença de transtornos depressivos e este é feito geralmente com base em sintomas e síndromes clínicas, existem medidas de avaliação clínica que podem auxiliar na mensuração dos sintomas psiquiátricos (Menezes e Nascimento, 2000). Nesse sentido, os resultados deste estudo em relação avaliação da sintomatologia psiquiátrica demonstram que os pacientes depressivos apresentam maior gravidade dos sintomas de depressão, de ansiedade, de desesperança, de ideação suicida, de impulsividade e pior qualidade de sono do que os controles saudáveis.

5.1.2. Avaliação clínica dos pacientes depressivos com e sem estresse precoce

Na nossa amostra avaliada, a maioria dos pacientes depressivos (70.2%) apresentava história de estresse precoce. Dessa forma, nossos achados estão de acordo com as evidências da literatura que demonstraram que cerca de 60% dos casos de episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial (Joca et al., 2003; Mello et al., 2009; Tofoli et al., 2011; Carr et al., 2013; Tunnard et al., 2014). Neste mesmo sentido, diversos estudos publicados recentemente têm confirmado essa associação entre os transtornos depressivos e o estresse precoce (Arnow et al., 2011; Wingenfeld et al., 2011; Seok et al., 2012; Norman et al., 2012; Shapero et al., 2013).

Quando avaliado os subtipos de estresse precoce na nossa amostra de pacientes encontramos que 87.8% deles sofreram abuso emocional, 69.7% negligência emocional, 63.6% negligência física, 57.5% abuso físico e 42.4% abuso sexual. Embora, o abuso e a negligência emocional sejam de difícil identificação, devido sua invisibilidade, diversos pesquisadores afirmam que estas formas de estresse precoce são as mais graves e mais frequentes em indivíduos da população geral e em especial em pacientes psiquiátricos (Bremmer et al., 1999; Sfoggia et al., 2008; Friedman et al., 2012; Barbosa et al., 2014; Tunnard et al., 2014). Além disso, alguns estudos demonstram que o abuso emocional está fortemente associado à severidade dos quadros depressivos (Cort et al., 2012; Martins et al., 2014).

Com relação à comparação das características sociodemográficas e clínicas entre os pacientes com e sem EP, no nosso estudo não foram observadas diferenças entre os pacientes no que se refere ao gênero, a idade, ao IMC, à cor, a prática de religião e o estado civil. Estes achados estão de acordo com os dados da literatura que demonstram que o estresse precoce é um fenômeno complexo que pode ocorrer em ambos os gêneros, em todas as classes sociais e em qualquer raça (Kessler et al., 2010; Green et al., 2010; Tunnard et al., 2014).

Na avaliação da história clínica, encontramos um predomínio de pacientes com depressão unipolar, com características não melancólicas, em ambos os grupos. Neste sentido, os achados da literatura têm sido cada vez mais claros e consistentes em demonstrar que o estresse precoce pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de quadros de depressão e transtornos de humor, tanto de início na infância como na idade adulta (Fergusson et al., 2002; Kendler et al., 2002; Mello et al., 2003; Martins et al., 2011). Durante a infância e adolescência, importantes estruturas cerebrais estão sendo formadas e a ocorrência de eventos traumáticos nesta fase podem ser percebidos como agentes perturbadores do desenvolvimento neurológico e dependendo de quando ocorrem, podem causar sérias "cicatrizes" neurológicas em algumas estruturas cerebrais, o que poderia tornar alguns indivíduos mais vulneráveis a certos tipos de psicopatologia, especialmente a depressão (Heim et al., 2000; Cohen et al., 2001). Dessa forma, alguns estudos têm sido desenvolvidos para investigar a associação entre o trauma na infância e os subtipos de depressão na vida adulta. Embora os estudos nesta área ainda sejam escassos, os achados de Withers et al. (2013) sugerem que indivíduos com história prévia de trauma na infância estariam mais propensos a desenvolver depressão com características atípicas na vida adulta.

Ainda com relação à avaliação clínica da nossa amostra de pacientes com e sem EP, a maioria dos pacientes não eram tabagistas, nem etilistas, nem usuários (as) de drogas ilícitas e a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, tinham comorbidades clínicas e psiquiátricas.

Também não encontramos diferenças entre os pacientes com e sem EP, com relação ao uso de medicações psicotrópicas, o histórico de tentativas de suicídio, a história prévia de tratamentos psiquiátricos e a história familiar de transtornos psiquiátricos. Evidenciamos apenas diferença entre os grupos no que se refere ao histórico de internação psiquiátrica, demonstrando assim, que no nosso estudo a vivência prévia de estresse precoce não influenciou na maioria das características sócio-demográficas e clínicas da amostra.

Ao contrário dos nossos achados, a literatura aponta que pacientes com experiências de estresse precoce apresentam maior probabilidade de apresentar comorbidades psiquiátricas associadas (Friedman et al., 2002; Wiersma et al., 2009; Steiger et al., 2010). Diversos estudos têm encontrado associação entre o estresse precoce e outros transtornos comórbidos, como o transtorno de uso de substâncias, o transtorno de pânico e o transtorno de estresse pós-traumático (Carr et al., 2013). Os achados da literatura também apontam que em pacientes depressivos e bipolares, quanto mais grave for o estresse precoce, mais severo será o quadro depressivo, maior a associação com comportamentos de alto risco, pior o funcionamento pré-mórbido, pior a performance cognitiva, maior o número de transtornos psiquiátricos comórbidos, incluindo transtorno de uso de substâncias e de ansiedade, aparecimento mais precoce do início da doença, idade mais jovem na primeira hospitalização, maior utilização de serviços médicos e maior probabilidade de abandono do tratamento e ideação (Safren et al., 2002; Leverich et al., 2003; Savitz et al., 2008; McIntyre et al., 2008; Wiersma et al., 2009; Tunnard et al., 2014). Segundo os achados de Post et al. (2013), o estresse precoce também tem sido associado ao desenvolvimento de comorbidades médicas como asma, artrite, alergia, síndrome de fadiga crônica, irregularidades menstruais crônicas, fibromialgia, hipertensão, hipotensão, síndrome do intestino irritável e dor de cabeça em pacientes bipolares (Post et al., 2013). Diversos estudos apontam também o papel do estresse precoce no comportamento suicida (Arrata et al., 2007; Finkelhor et al., 2009). Segundo Brown et al. (1999) e Afifi et al. (2008), indivíduos que sofreram abuso físico e negligência na infância possuem três vezes mais risco de apresentar tentativa de suicídio do que aqueles que não foram abusados, e a ocorrência de abuso sexual aumenta a chance em oito vezes de cometer o suicídio (Brown et al., 1999; Afifi et al., 2008). Molnar et al. (2001) em seu estudo de revisão de 29 estudos, no período entre 1988 a 1998, reforçou a idéia de que o abuso sexual na infância e adolescência é um fator de risco importante tanto para a psicopatologia quanto para o comportamento suicida. Ele estimou o risco de tentativas de suicídio entre adultos sexualmente abusados e constatou que tal risco parece ser de 3 a 6 vezes superior para aqueles que foram abusados sexualmente (Molnar et al., 2001). Segundo os achados de

Tunnard et al. (2014), adversidades na infância estariam associadas ao aumento de tentativas de suicídio, piora do curso clínico, início precoce e recorrência em pacientes depressivos resistentes ao tratamento (Tunnard et al., 2014). Além disso, dado o caráter intergeracional da violência, onde indivíduos abusados frequentemente utilizam a violência como modelo de resolução de conflitos interpessoais, esperava-se encontrar uma maior prevalência de transtornos psiquiátricos entre os familiares de pacientes depressivos com EP, no entanto, na nossa amostra essa associação não foi confirmada (Medley e Sachs-Ericsson, 2009).

Também, diferente dos dados da maioria dos estudos publicados nesta área, nós não encontramos diferenças na gravidade da sintomatologia psiquiátrica apresentada pelos pacientes com e sem EP avaliados na nossa amostra. Neste sentido, a literatura aponta que vivências de estresse precoce na infância e adolescência estão associadas não apenas aos transtornos do humor, como também contribuem com a severidade da psicopatologia e do curso da doença (Westermeyer et al., 2001; Holovits et al., 2009; Hovens et al., 2010; Oviedo-Joekes et al., 2011; Shin et al., 2013). Pacientes com episódios depressivos e história de EP tem uma pior resposta ao tratamento, tempo maior para remissão do quadro e necessidade de combinar o tratamento medicamentoso com outras terapias mais frequentemente do que os pacientes sem EP (Miniati et al., 2010). Além disso, a severidade do EP está significativamente correlacionada com a piora do estado clínico, sugerindo que ter vivenciado experiências traumáticas torna-se prejudicial para o sucesso do tratamento na depressão (Douglas e Porter, 2012). Cabe ressaltar, no entanto, que diferente do nosso estudo, a maioria dos estudos que avaliam estresse precoce em geral utilizam uma amostra maior do que a avaliada neste estudo, e inclusive estudos do nosso grupo pesquisa publicados recentemente em 2014 com amostras maiores de pacientes confirmam a associação entre o EP, principalmente o abuso emocional, e a gravidade dos sintomas psiquiátricos em pacientes depressivos (Carr, 2014; Martins et al., 2014; Tunnard et al., 2014). Outra questão que se deve levar em consideração é que no nosso estudo foram incluídos apenas pacientes depressivos com depressão moderada e grave, o que pode ter influenciado nos nossos achados da avaliação clínica entre pacientes com e sem EP.

5.2. Avaliação Endócrina

A seguir serão discutidos os principais achados das avaliações endócrinas, primeiramente, entre pacientes depressivos e controles e após entre pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

5.2.1. Avaliação do ACTH plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

5.2.1.1. ACTH plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

Quando analisado os níveis de ACTH plasmático entre os pacientes depressivos e os controles saudáveis, não foram encontradas diferenças nos níveis basais de ACTH (após a administração do placebo). Embora, a maioria dos estudos publicados na literatura tenham demonstrado aumento dos níveis de ACTH nos pacientes depressivos em relação aos controles e a meta-análise publicada em 2011 por Stetler e Miller confirme estes achados (Posener et al., 2000; Carroll et al., 2007; Stetler e Miller, 2011; Cizza et al., 2012), alguns estudos (Wong et al. 2000; Young et al. 2001; Dinan et al. 2004; Pintor et al. 2007), assim como o nosso estudo, não encontraram diferenças nos níveis de ACTH entre pacientes depressivos e controles. No entanto, é importante destacar que diferente da amostra avaliada no nosso estudo em que predominaram pacientes depressivos com sintomas não-melancólicos, a maioria dos estudos que encontraram aumento dos níveis basais de ACTH entre os pacientes depressivos avaliaram pacientes depressivos melancólicos, com hipercortisolemia e com sintomas psicóticos (Posener et al., 2000; Carroll et al., 2007; Cizza et al., 2012). Essas diferenças nos níveis de ACTH entre os subtipos depressivos, foram confirmadas pelo estudo de Kaestner et al. (2005), no qual foram avaliados pacientes com depressão melancólica, não-melancólica e controles. Os achados destes autores indicam que os pacientes com depressão melancólica apresentam níveis maiores de ACTH em relação aos controles, porém os níveis de ACTH foram semelhantes entre os pacientes com depressão não-melancólica e os controles. Além disso, outra questão que se deve levar em conta é que embora, existam muitos estudos na literatura que compararam o funcionamento do eixo HPA entre pacientes depressivos e controles, a maioria destes estudos foca na avaliação do cortisol. Em uma revisão sistemática publicada recentemente em 2014 sobre o funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais, dos 27 estudos incluídos, apenas 9 deles avaliavam o funcionamento do eixo através de dosagens do ACTH (Vilela e Juruena, 2014). Em resumo, a avaliação dos níveis de ACTH em pacientes deprimidos, ainda é um assunto pouco estudado e explorado na literatura, demonstrando assim a necessidade de mais estudos nesta área.

Com relação aos nossos achados referentes à resposta do eixo HPA através da avaliação do ACTH após os desafios com agonistas e antagonistas GR e MR entre pacientes depressivos e controles, nossos resultados demonstram que pacientes depressivos apresentam

níveis menores de ACTH após a fludrocortisona, a dexametasona e a espironolactona quando comparados aos controles. Não foram encontradas diferenças nos níveis de ACTH entre os grupos e após a administração de prednisolona. Dessa forma, nossos dados indicam que os pacientes depressivos apresentam maior supressão do ACTH após a fludrocortisona (agonista MR) e após a dexametasona (agonista GR) do que os controles, porém quando utilizado um agonista misto GR/MR, a prednisolona, não houve diferença na supressão do ACTH entre os grupos. Além disso, os pacientes depressivos apresentaram menor estimulação dos níveis de ACTH com a espironolactona (antagonista MR) do que os controles, sugerindo assim que os controles sejam mais responsivos ao estímulo com espironolactona do que os pacientes depressivos. Ainda, com relação à porcentagem de supressão do ACTH após os desafios com agonistas GR e MR em relação ao placebo nos pacientes depressivos e controles, encontramos uma tendência dos pacientes depressivos suprimirem mais os níveis de ACTH após a dexametasona do que os controles. Com relação à fludrocortisona, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre pacientes depressivos e controles, porém quando observado as médias de supressão, os pacientes suprimiram 18.3% os níveis de ACTH em relação ao placebo, enquanto os controles suprimiram apenas 4.3%. Após prednisolona os níveis de supressão do ACTH em relação ao placebo foram muito semelhantes entre os pacientes depressivos e controles. Já em relação ao estímulo do ACTH após espironolactona, também não encontramos diferenças estatísticas, mas enquanto os pacientes apresentaram um aumento de apenas 2.2% dos níveis de ACTH em relação ao placebo, os controles tiveram um aumento de 25.2%. Este dado confirma o achado anterior do nosso estudo que demonstra que os controles apresentam maior estimulação dos níveis de ACTH do que os pacientes depressivos.

A disfunção dos receptores glicocorticoides (GR) e mineralocorticoides (MR) tem sido associada à fisiopatogenia dos transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse, tais como a depressão (Reul et al., 2000; Juruena et al., 2006; Pariante e Lightman, 2008; Juruena et al., 2014). Neste sentido, alguns estudos têm sido desenvolvidos com o uso de agonistas e antagonistas GR e MR para avaliar o funcionamento destes receptores nos pacientes depressivos. No entanto, assim como com relação às medidas basais de avaliação do funcionamento do eixo HPA, a maioria dos estudos que avalia a resposta do eixo após desafios com agonistas e antagonistas GR e MR utilizam medidas de cortisol, somente uma pequena minoria destes estudos avalia os níveis de ACTH após desafios nos pacientes depressivos (Baes et al., 2012).

Além disso, a maioria dos estudos publicados que avaliam os níveis de ACTH após desafios em pacientes depressivos utilizam o teste da dexametasona (isolada ou combinada com o CRH), a qual se liga preferencialmente aos GR (Oshima et al., 2000; Zobel et al., 2001; Galard et al., 2002; Kunugi et al., 2004; Pfennig et al., 2005; Kunugi et al., 2006; Owashi et al., 2008; Sher et al., 2013). Apenas uma pequena minoria destes estudos utiliza a fludrocortisona e a espironolactona, que se ligam preferencialmente aos MR (Heuser et al., 2000; Young et al., 2003; Otte et al., 2003), sendo que os estudos de Heuser et al. (2000) e Otte et al. (2003) avaliam a resposta do ACTH em indivíduos saudáveis. Não foram encontrados estudos na literatura que avaliem a resposta do eixo HPA através de medidas do ACTH após a prednisolona na depressão.

Com relação aos achados referentes aos estudos com o teste de supressão da dexametasona (TSD) e o teste Dex/CRH, os estudos demonstram aumento dos níveis de ACTH nos pacientes depressivos em relação aos controles (Oshima et al., 2000; Galard et al., 2002; Kunugi et al., 2004; Owashi et al., 2008; Horstmann et al., 2009; Sher et al., 2013). Dessa forma, estes achados propõem que nos pacientes depressivos o funcionamento dos GR esteja prejudicado, levando a uma diminuição do mecanismo de *feedback* inibitório do eixo HPA mediado pelos GR. Além disso, alguns estudos com o estudo de Zobel et al. (2001) e Horstmann et al. (2009) têm demonstrado também que a diminuição dos níveis de ACTH nos pacientes depressivos e a normalização do funcionamento do eixo HPA nestes pacientes estariam relacionados com o sucesso da terapia antidepressiva e a diminuição do risco de recaídas dos quadros depressivos (Zobel et al., 2001; Horstmann et al., 2009). Em contraste aos achados da literatura, no nosso estudo encontramos níveis menores de ACTH após a dexametasona nos pacientes depressivos quando comparados aos controles, porém é importante ressaltar que diferente da maioria dos estudos descritos anteriormente em que predominaram pacientes depressivos com hipercortisolemia, a nossa amostra foi constituída predominantemente por pacientes com hipocortisolemia (Baes et al., 2014). Outra questão importante que deve ser levada em consideração está relacionada ao fato de que a maioria dos pacientes depressivos da nossa amostra tinha tentativa de suicídio prévia. Neste sentido, os achados do estudo de Pfennig et al. (2005) demonstram que pacientes depressivos com comportamento suicida apresentam níveis menores de ACTH após o teste da Dex/CRH quando comparados a pacientes depressivos sem comportamento suicida (Pfennig et al., 2005).

Com relação à avaliação dos níveis de ACTH em resposta a fludrocortisona, encontramos apenas o estudo de Otte et al. (2003), no qual os autores avaliam o efeito do

placebo, da fludrocortisona e da aldosterona em indivíduos saudáveis pré tratados com metirapona. Neste estudo os autores encontraram diminuição dos níveis de ACTH nos indivíduos saudáveis após o uso da fludrocortisona, sugerindo assim que a fludrocortisona (agonista MR) exerça uma forte inibição sobre o ACTH nos indivíduos saudáveis após depleção dos MR a partir do bloqueio do cortisol endógeno pela metirapona (Otte et al., 2003). Não foram encontrados estudos na literatura que avaliassem os níveis de ACTH em resposta a fludrocortisona em pacientes depressivos, o que dificulta a comparação dos nossos achados. Além disso, diferente dos achados de Otte et al. (2003) que indicam níveis menores de ACTH após a fludrocortisona em relação ao placebo em indivíduos saudáveis, na nossa amostra não foram encontradas diferenças nos níveis de ACTH entre a fludrocortisona e o placebo nos controles, porém essa diferença foi observada nos pacientes depressivos, o que pode indicar uma disfunção dos receptores MR nos pacientes depressivos.

Ainda, com relação aos estudos da literatura com espironolactona, os achados do estudo de Young et al. (2003) demonstram aumento dos níveis de ACTH após a espironolactona em uma amostra de pacientes depressivos com depressão leve a moderada, enquanto que nos controles não foi observado efeito da espironolactona nos níveis de ACTH (Young et al., 2003). Neste sentido, o estudo de Heuser et al. (2000) também sugere não haver influência do tratamento com espironolactona nos níveis de ACTH dosados após o teste da Dex/CRH em controles saudáveis. Ao contrário destes achados da literatura, na nossa amostra encontramos níveis maiores de ACTH após a espironolactona nos controles em relação aos pacientes depressivos. No entanto, temos que levar em consideração que os pacientes avaliados no estudo de Young et al. (2003), em uma amostra menos grave e crônica que a nossa, apresentavam níveis basais aumentados de cortisol, diferente dos pacientes depressivos avaliados no nosso estudo. Além disso, diferente do estudo de Young et al. (2003) em que foram avaliados pacientes livre de medicações psicotrópicas, por razões práticas no nosso estudo não foi possível testar os pacientes em um estado livre de medicações, o que pode estar influenciando nos nossos achados. Uma vez que a espironolactona e a canrenona (principal metabólito ativo da espironolactona) são metabolizados no fígado pela CYP3A (Schuetz et al., 1998) e muitas das medicações psicotrópicas como os ISRS, os tricíclicos e os antipsicóticos utilizados pelos pacientes depressivos da nossa amostra inibem a CYP3A (Zhou et al., 2007), é possível que nos pacientes depressivos o uso destas medicações psicotrópicas possam estar levando a uma diminuição dos níveis do metabólito ativo da espironolactona, o que poderia explicar o menor grau de ativação do eixo HPA encontrado nestes pacientes quando comparado aos controles após a espironolactona.

5.2.1.2. ACTH plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Quando comparado os níveis de ACTH plasmático entre os pacientes depressivos com e sem EP, não foram encontradas diferenças nos níveis basais de ACTH (após a administração do placebo). Também não encontramos diferenças nos níveis de ACTH entre os pacientes depressivos com e sem EP após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona. Nossos resultados indicam apenas diferenças entre os desafios nos 2 grupos, conforme o esperado. Demonstrando que os desafios produzem respostas distintas dos níveis de ACTH nestes pacientes depressivos.

Também não encontramos diferença estatística na comparação da porcentagem de supressão do ACTH pela fludrocortisona, prednisolona e dexametasona com relação ao placebo. Pacientes depressivos com e sem EP apresentaram supressão semelhante do ACTH tanto com a fludrocortisona, quanto com a prednisolona, quanto com a dexametasona com relação ao placebo. Com relação à espironolactona, embora não tenhamos encontrado diferenças significativas entre os pacientes com e sem EP nos níveis de estímulo do ACTH em relação ao placebo, é importante ressaltar que enquanto os pacientes depressivos com EP apresentaram aumento dos níveis de ACTH após espironolactona em relação ao placebo, os pacientes depressivos sem EP apresentam diminuição dos níveis de ACTH, o que pode indicar influencia significativa do EP neste nível do eixo HPA nos receptores MR.

Como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é ativado em resposta a estressores, eventos estressantes no início da vida poderiam ter um papel etiológico significativo nas anormalidades do eixo HPA encontradas nos pacientes depressivos (Heim et al., 2000; Bremner, 2003; Shea et al., 2005; Tyrka et al., 2008). Estudos realizados tanto em animais como em humanos sugerem que o estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do eixo HPA em responder ao estresse na vida adulta e que esse mecanismo poderia levar a uma maior suscetibilidade à depressão (Holsboer, 2000; Shea et al., 2005; Mello et al., 2007). Evidências indicam que experiências adversas precoces combinadas com o background genético culminam na sensibilização de certos circuitos encefálicos a um estressor agudo. Por consequência, ocorrem alterações na reatividade do eixo HPA que, quando persistentes, resultam no desequilíbrio da modulação do eixo (Lupien et al., 2009; Juruena et al., 2004; Baes et al., 2012; Juruena, 2014). Apesar de existirem fortes evidências na literatura que sugerem que o estresse precoce esteja associado a anormalidades no eixo HPA que levam ao desenvolvimento de depressão na vida adulta, não há consenso na

literatura se o EP leva a uma hiper ou hipo ativação deste eixo (Baes et al., 2012). Além disso, a maioria dos estudos nesta área avaliam o eixo HPA através de medidas de cortisol e utilizam desafios. Dessa forma, os dados da literatura referentes aos níveis basais de ACTH em indivíduos com EP ainda são muito escassos e portanto inconclusivos. Enquanto os achados do estudo de Newport et al. (2004), assim como os achados do nosso estudo, sugerem não haver diferenças nos níveis basais de ACTH entre pacientes depressivos com e sem EP, os achados de Carpenter et al. (2007) demonstram níveis maiores de ACTH em indivíduos com EP. No entanto, diferente do nosso estudo e do estudo de Newport et al. (2004), Carpenter et al. (2007) avaliaram indivíduos sem psicopatologias com e sem história de estresse precoce (Newport et al, 2004; Carpenter et al., 2007).

Com relação ao efeito do estresse precoce na resposta do eixo HPA avaliado através de medidas de ACTH após agonistas e antagonistas GR e MR, os estudos nesta área se limitam a avaliação dos GR pelo teste de supressão da dexametasona e pelo teste Dex/CRH (Newport et al., 2004; Heim et al., 2008; Tyrka et al., 2008; Klaassens et al., 2009). Além disso, os achados destes estudos com relação ao ACTH são controversos. Enquanto alguns estudos demonstram níveis menores de ACTH nos pacientes com EP após o TSD e o teste Dex/CRH (Newport et al., 2004; Klaassens et al., 2009), outros estudos demonstram níveis maiores de ACTH nos pacientes com EP (Heim et al., 2008). Existem também estudos que assim como o nosso, não encontraram diferenças nos níveis de ACTH entre pacientes com e sem EP (Tyrka et al., 2008).

Não foram encontrados estudos na literatura que avaliem a resposta do eixo HPA através de medidas de ACTH após desafio com a fludrocortisona, com a prednisolona e com a espironolactona em pacientes depressivos com e sem EP, demonstrando assim o caráter inédito do nosso estudo.

Embora não tenhamos encontrado diferenças significativas entre os pacientes depressivos com e sem EP, quando analisado separadamente os grupos, nos pacientes depressivos com EP não encontramos correlações significativas entre os níveis de ACTH basais (após placebo) e as medidas de gravidade dos sintomas psiquiátricos, porém após espironolactona encontramos uma correlação positiva entre os níveis de ACTH e a gravidade da ideação suicida. Dessa forma, estes dados sugerem o papel dos receptores MR na teoria de desesperança da depressão que foi descrita como um modelo de vulnerabilidade cognitiva ao estresse como fator de risco para o comportamento suicida em pacientes com estresse precoce (Beck et al., 1990).

Nos pacientes depressivos sem EP encontramos correlações negativas entre os níveis de ACTH basais, após fludrocortisona e dexametasona e a gravidade dos sintomas de

ansiedade. Dessa forma, estes achados indicam que em pacientes sem EP quanto maior os níveis de ACTH, menor os níveis de ansiedade. No entanto, estes achados não apresentam conformidade com os dados da literatura. Segundo revisão publicada por Graeff em 2007, a ansiedade está associada à ativação tanto o eixo HPA quanto do eixo simpático-adrenal e que na ansiedade aguda, essa ativação seria adaptativa. No entanto, na ansiedade crônica, a ativação de longo prazo do eixo HPA poderia se tornar prejudicial, já que os corticóides dificultam os mecanismos de resiliência no hipocampo (Graeff, 2007). Nos pacientes depressivos em EP, encontramos também correlações positivas entre os níveis de ACTH basais e após a fludrocortisona e a gravidade do estresse precoce. Em relação a estes achados é importante ressaltar, que embora estes pacientes não tenham sido incluídos no grupo de pacientes com EP, devido o ponto de corte proposto pela literatura (Bernstein et al., 2003; Grassi-Oliveira et al., 2006), um número expressivo destes pacientes sem EP sofreram algum tipo de trauma classificado como *Não à Mínimo* ou *Leve à Moderado*, conforme demonstrado na tabela 6, referente aos resultados da avaliação clínica. Ainda em relação aos pacientes sem EP, diferente dos achados da literatura que demonstram níveis maiores de ACTH nos pacientes depressivos com EP (Heim et al., 2008), na nossa amostra encontramos correlações positivas entre os níveis de ACTH após a prednisolona e a dexametasona e a gravidade dos sintomas depressivos nos pacientes sem EP.

5.2.2. Avaliação do cortisol plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

5.2.2.1. Cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

No presente estudo quando comparado entre os pacientes depressivos e os controles, não foram encontradas diferenças nos níveis basais de cortisol plasmático entre os grupos (após a administração do placebo). Estes achados confirmam nossos achados anteriores publicados em 2014, em que avaliamos uma amostra semelhante a atual de pacientes depressivos, constituída principalmente por pacientes com características depressivas atípicas, com estresse precoce, com tentativa de suicídio prévia e com transtorno de personalidade. Dessa forma, assim como no atual estudo, neste estudo prévio, também não encontramos diferenças nos níveis de cortisol plasmático entre os pacientes depressivos e os controles (Baes et al., 2014). Alguns estudos assim como os nossos também não têm encontrado diferenças nos níveis de cortisol plasmático entre pacientes depressivos e controles (Levitan et al. 2002; Gervasoni et al., 2004; Brouwer et al., 2005; Pintor et al., 2007; Cizza et al., 2012).

No entanto, a maioria dos estudos publicados na literatura, diferente dos nossos resultados, demonstram aumento dos níveis de cortisol plasmático nos pacientes depressivos (Wong et al., 2000; Galard et al., 2002; De Winter et al., 2003; Dinan et al., 2004; Gold et al., 2005; Contreras et al., 2007; Carroll et al., 2007; Paslakis et al., 2011). A hiperatividade do eixo HPA em pacientes depressivos tem sido um dos achados mais frequentemente relatados na psiquiatria biológica (Parker et al., 2003; Juruena et al., 2004; Mello et al., 2007). Porém é importante ressaltarmos que destes estudos que demonstram hipercortisolemia na depressão, diferente do nosso estudo, avaliam pacientes com depressão melancólica e com sintomas psicóticos (Wong et al., 2000; Galard et al., 2002; De Winter et al., 2003; Dinan et al., 2004; Gold et al., 2005; Contreras et al., 2007; Carroll et al., 2007; Paslakis et al., 2011). Neste sentido, os estudos de Young et al. (2001) e Kaestner et al. (2005) que comparam os níveis de cortisol plasmático entre pacientes com depressão melancólica, com depressão atípica e controles têm demonstrado que enquanto os pacientes com depressão melancólica apresentam níveis maiores de cortisol em relação aos controles, os pacientes com depressão atípica não apresentam diferenças no padrão de produção do cortisol quando comparado aos controles saudáveis (Young et al. 2001; Kaestner et al. 2005; Juruena e Cleare, 2007).

Outra questão que pode justificar a divergência dos nossos achados em relação à maioria dos estudos da literatura que demonstram hipercortisolemia nos pacientes depressivos é o fato de que a maioria dos estudos utiliza mais de uma amostra de cortisol plasmático, enquanto que no nosso estudo utilizamos uma única medida num único horário. Dessa forma, o fato de termos realizado uma única coleta plasmática pode ter influenciado nossos achados do cortisol plasmático. Até porque este achado do cortisol plasmático diverge dos nossos achados do cortisol salivar, no qual avaliamos várias medidas do cortisol salivar em momentos diferentes, o que permite uma análise mais dinâmica do padrão de secreção do cortisol. Ainda com relação às divergências encontradas no nosso estudo em relação aos achados do cortisol plasmático e do cortisol salivar entre pacientes depressivos e controles é importante ressaltarmos que enquanto o método de radioimunoensaio detecta o cortisol plasmático total (ligado e livre), a dosagem do cortisol na saliva quantifica apenas a fração livre e biologicamente ativa do cortisol (Castro e Moreira, 2003). Dessa forma, enquanto a dosagem do cortisol plasmático pode ser influenciada por situações que elevam as globulinas transportadoras dos esteroides, o cortisol salivar independe das flutuações da transcortina (Castro e Moreira, 2002).

Após os desafios com a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona também não encontramos diferenças nos níveis de cortisol plasmático entre

os pacientes depressivos e os controles. Nossos resultados indicam apenas diferenças entre os desafios nos 2 grupos. Demonstrando assim, que os distintos desafios produzem respostas distintas dos níveis de cortisol plasmático nos pacientes depressivos e nos controles. Além disso, na nossa amostra avaliada, os pacientes depressivos e os controles não apresentaram diferenças na porcentagem de supressão do cortisol plasmático pela fludrocortisona, pela prednisolona e pela dexametasona relação ao placebo e nos níveis de estimulação do cortisol plasmático após a espironolactona em relação ao placebo.

Conforme, já discutido anteriormente, em relação aos estudos da literatura que avaliam a resposta do eixo após desafios com agonistas e antagonistas GR e MR em pacientes depressivos, a maioria deles utilizam medidas de cortisol, principalmente o cortisol plasmático, e a maioria deles utilizam o teste da dexametasona e da Dex/CRH (Baes et al., 2012). Tanto Oshima et al. (2000), quanto Gervasoni et al. (2004), assim como no nosso estudo, não encontraram diferenças nos níveis de cortisol plasmático entre os pacientes depressivos e os controles após o desafio com agonista GR (Oshima et al., 2000; Gervasoni et al., 2004). No entanto, em contraste com os nossos achados, a maioria dos estudos publicados na literatura que utilizam o teste da dexametasona ou o teste Dex/CRH têm demonstrado aumento dos níveis de cortisol plasmático nos pacientes depressivos (Kunugi et al., 2004; 2006; Contreras et al., 2007; Pfennig et al., 2005; Jokinen e Nordström, 2009). Segundo os achados de Contreras et al. (2007), após o teste da dexametasona os pacientes depressivos com sintomas psicóticos apresentaram níveis maiores de cortisol plasmático e tenderam a ter uma taxa maior de não-supressão do que os depressivos sem sintomas psicóticos, porém estes autores avaliaram apenas a presença de sintomas psicóticos em depressivos melancólicos (Contreras et al., 2007). Vários estudos têm utilizado o teste da Dex/CRH para avaliar o funcionamento do eixo HPA na fisiopatologia do comportamento suicida nos pacientes depressivos. No entanto, os dados nesta área ainda permanecem controversos. Enquanto Kunugi et al. (2004) encontraram uma tendência dos pacientes depressivos com tentativas de suicídio prévias apresentarem níveis maiores de cortisol plasmático após o desafio, Pfennig et al. (2005) em uma amostra semelhante a do nosso estudo com pacientes depressivos unipolares e bipolares com comorbidades psiquiátricas observaram uma tendência dos pacientes depressivos com tentativas de suicídio prévias apresentarem níveis menores de cortisol após o desafio (Kunugi et al., 2004; Pfennig et al., 2005). Talvez um dos achados mais consistentes da literatura relacionados ao teste da Dex/CRH seja a associação entre hipercortisolemia e recorrência de episódios depressivos, bem como redução do tempo de recaída. Zobel et al. (2001) investigaram um grupo de pacientes em dois momentos distintos:

no início do tratamento e alguns dias antes da alta. Os autores encontraram que os pacientes que apresentaram aumento nos níveis de cortisol plasmático após o teste da Dex/CRH entre a admissão e a alta, tenderam a recair durante o período de acompanhamento, ao passo que aqueles com diminuição nos níveis de cortisol plasmático no teste da Dex/CRH, tenderam a permanecerem clinicamente estáveis no período de acompanhamento (Zobel et al., 2001). Além disso, embora seja uma minoria, alguns estudos como o estudo de Galard et al. (2002) e Levitan et al. (2002) têm demonstrado níveis menores de cortisol plasmático após o TSD nos pacientes depressivos com características atípicas em relação aos controles (Galard et al., 2002; Levitan et al., 2002).

Embora, segundo Heuser et al. (1994) o teste da Dex/CRH tenha uma sensibilidade superior a 80%, dependendo da idade e do sexo, os achados de hiperatividade do eixo HPA ao teste, não têm sido consistentemente confirmado em uma série de estudos que investiga uma variedade de subpopulações depressivas (Heuser et al., 1994). Além disso, o teste da Dex/CRH apresenta limitações devido ao perfil farmacocinético e a baixa afinidade da dexametasona aos receptores MR. Por conta disso, recentemente, um teste de supressão utilizando outro glicocorticóide sintético, a prednisolona, com maior afinidade pelos MR, foi desenvolvido por Pariante et al. (2002). Segundo os achados de Pariante et al. (2002) tanto o teste da prednisolona quanto o teste da dexametasona suprimiram os níveis de cortisol plasmático e salivar em indivíduos saudáveis, no entanto o teste da prednisolona apresentou uma supressão maior do eixo, principalmente do cortisol salivar, nestes indivíduos (Pariante et al., 2002). Embora, o teste de supressão da prednisolona mostre se um instrumento promissor para a avaliação do eixo HPA, uma vez que permite investigar tanto o funcionamento dos GR quanto dos MR, até o atual momento os estudos publicados na literatura com esse novo desafio que avaliam a resposta do eixo HPA entre pacientes depressivos e controles utilizam medidas do cortisol salivar (Jurueña et al., 2006; 2009; 2010; 2013).

Uma variedade de estudos tem sido publicada na literatura demonstrando a importância dos MR na regulação do estresse (Dallman et al., 1989; Spencer et al., 1998). Neste contexto, alguns estudos têm sido feitos com agonistas e antagonistas MR para avaliar o funcionamento desses receptores em indivíduos saudáveis. Neste sentido, Buckley et al. (2007) avaliaram o efeito de um agonista MR na atividade noturna do eixo HPA e encontraram que a fludrocortisona diminui os níveis de cortisol plasmático em indivíduos saudáveis (Buckley et al., 2007). Já Heuser et al. (2000) encontraram um aumento significativo dos níveis de cortisol plasmático no teste da Dex/CRH após o tratamento com

espironolactona em controles saudáveis (Heuser et al., 2000). Com relação aos estudos com agonistas e antagonistas preferencialmente MR na depressão, os resultados ainda são conflitantes (Jurueña et al., 2015). Recentemente Lembke et al. (2013) publicaram um estudo demonstrando que indivíduos depressivos com sintomas psicóticos comparados aos controles saudáveis apresentam níveis maiores de cortisol plasmático e uma diminuição do mecanismo de *feedback* inibitório do eixo HPA em resposta a fludrocortisona (Lembke et al., 2013). Otte et al. (2010) examinou a resposta aos antidepressivos através da estimulação e do bloqueio dos MR. Estes autores encontraram níveis de cortisol plasmático menores nos pacientes depressivos tratados com fludrocortisona e escitalopram e que a fludrocortisona acelerou a resposta ao tratamento com antidepressivo. Além disso, estes autores observaram também que a combinação entre espironolactona e escitalopram aumentou os níveis de cortisol plasmático durante o tratamento (Otte et al., 2010). Por outro lado, no estudo realizado por Young et al. (2003), no qual foram avaliados pacientes deprimidos leves e controles tratados com espironolactona em dose única, ambos os grupos apresentaram aumento nos níveis de cortisol. No entanto, os pacientes apresentaram um aumento maior do cortisol plasmático do que os controles. Ainda, com relação à fludrocortisona, embora em estudo prévio do nosso grupo de pesquisa tenhamos encontrado níveis menores de cortisol salivar nos pacientes depressivos em relação aos controles após a fludrocortisona, neste estudo atual, assim como no nosso estudo prévio, nós não encontramos diferenças entre os grupos no cortisol plasmático após a fludrocortisona (Baes et al., 2014). Dessa forma, diferente dos nossos achados em relação à resposta do cortisol plasmático após os desafios com fludrocortisona e espironolactona, os achados de Young et al. (2003), Otte et al. (2010) e Lembke et al. (2013) nos níveis de cortisol plasmático sugerem alteração da atividade dos receptores MR na depressão (Young et al., 2003; Otte et al., 2010; Lembke et al., 2013).

5.2.2.2. Cortisol plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

No atual estudo, quando comparado entre os pacientes depressivos com e sem EP, não foram encontradas diferenças nos níveis basais de cortisol plasmático (após a administração do placebo) entre os grupos.

Também não encontramos diferenças nos níveis de cortisol plasmático entre os pacientes depressivos com e sem EP após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona. Nossos resultados também não demonstraram diferenças nos níveis de

supressão e estímulo do cortisol plasmático após os desafios em relação ao placebo entre pacientes depressivos com e sem EP.

A maioria dos estudos da literatura que envolvem a avaliação do impacto do estresse precoce no eixo HPA utilizam o teste da dexametasona e da Dex/CRH (Baes et al., 2012). Os poucos e escassos estudos publicados na literatura que avaliam os níveis basais de cortisol plasmático em indivíduos com EP como o estudo de Newport et al. (2004) e Carpenter et al. (2007), assim como no nosso estudo, não encontraram diferenças nos níveis basais de cortisol plasmático entre indivíduos com e sem EP (Newport et al., 2004; Carpenter et al., 2007).

Embora a maioria dos estudos com EP utilizem o teste da dexametasona e da Dex/CRH, os achados destes estudos ainda são controversos. Enquanto alguns estudos demonstram diminuição dos níveis de cortisol plasmático e aumento da atividade GR nos indivíduos com EP (Newport et al., 2004; Carpenter et al., 2009a; Carpenter et al., 2009b; Klaassens et al., 2009), outros estudos mostram não-supressão ao teste com Dex/CRH nos indivíduos com EP (Heim et al., 2008; Tyrka et al., 2008), sugerindo diminuição da atividade dos GRs nestes pacientes. Embora, os achados sejam divergentes, parece ser um consenso da literatura a associação entre anormalidades na atividade GR em resposta ao teste da Dex/CRH em pacientes com EP. De acordo com Tyrka et al. (2008), indivíduos que passam por separações prolongadas, abandono ou morte dos pais durante a infância apresentam aumento da resposta do cortisol plasmático ao teste da Dex/CRH (Tyrka et al., 2008). A associação entre alterações no eixo HPA em indivíduos com EP e doenças psiquiátricas na vida adulta também tem sido sugerida por Heim et al. (2008). Os resultados deste estudo indicam que homens com história de traumas na infância apresentam aumento do cortisol plasmático após do teste da Dex/CRH comparado a homens não abusado. Além disso, este aumento do cortisol está associado à gravidade, a duração e o início mais precoce do abuso (Heim et al., 2008).

Com relação aos estudos com EP e avaliação da resposta do eixo HPA a prednisolona e a fludrocortisona, os poucos estudos que existem na literatura atualmente avaliam o cortisol salivar. Os principais resultados destes estudos serão discutidos a seguir no item referente ao cortisol salivar. Por fim, não foram encontrados estudos na literatura avaliando o impacto do EP no eixo HPA após a espironolactona. Dessa forma, de acordo com o nosso conhecimento, este estudo é o primeiro estudo que examina a resposta do eixo HPA com antagonista MR em pacientes depressivos com e sem estresse precoce.

Ainda com relação aos nossos resultados referentes aos níveis de cortisol plasmático, quando analisado separadamente os grupos, diferente dos achados do nosso estudo anterior (Baes et al., 2014), no qual encontramos nos pacientes depressivos com EP uma correlação positiva

entre os níveis de cortisol plasmático basal e a gravidade do estresse precoce ($r=0.66$; $p=0.01$), no atual estudo não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de cortisol plasmático basais (após placebo) e as medidas de gravidade dos sintomas psiquiátricos nos pacientes depressivos com EP. No entanto, no atual estudo encontramos nos pacientes depressivos correlações negativas entre os níveis de cortisol após espironolactona e a gravidade dos sintomas depressivos. Dessa forma, estes dados sugerem que nesta nossa amostra de pacientes depressivos com EP, o uso de um antagonista dos MR leve a um aumento dos níveis de cortisol plasmático e uma diminuição dos sintomas depressivos nestes pacientes.

Nos pacientes depressivos sem EP também não encontramos correlações significativas entre os níveis basais de cortisol plasmático (após placebo) e as medidas de gravidade dos sintomas psiquiátricos, porém encontramos correlações negativas entre os níveis de cortisol plasmático após prednisolona e a qualidade do sono dos pacientes, indicando que quanto maior a supressão dos níveis de cortisol plasmático pela prednisolona, pior a qualidade do sono destes pacientes. Diversos estudos têm demonstrado que o eixo HPA desempenha um importante papel na regulação do sono. No entanto, diferente da maioria dos estudos que demonstram uma associação entre níveis maiores de cortisol com a pior qualidade do sono (Buckley e Schatzberg, 2005; Minkel et al., 2014; Luik et al., 2015), no nosso estudo encontramos o inverso. Por fim, encontramos ainda uma correlação negativa entre os níveis de cortisol plasmático após espironolactona e a gravidade da impulsividade.

5.2.3. Avaliação da prolactina plasmática após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

5.2.3.1. Prolactina plasmática em pacientes depressivos e controles após desafios

Diversos estudos têm descrito a prolactina como um hormônio que desempenha um importante papel nas reações de estresse (Reichlin, 1988; Dorshkind e Horseman, 2000; Yu-Lee, 2002). Uma vez que a depressão está fortemente associada a situações de estresse, estudos têm sido desenvolvidos no intuito de elucidar esta relação. Neste sentido, diferente dos nossos resultados que demonstram níveis basais maiores de prolactina (após o placebo) nos pacientes depressivos quando comparados aos controles, a maioria dos estudos nesta área não tem encontrado diferenças nos níveis de prolactina entre pacientes depressivos e controles (Duval et al., 2001; Muck-Seler et al., 2002; Sagud et al., 2002; Rajewska e Rybakowski, 2003; Muck-Seler et al., 2004). O estudo de Mulder et al. (2003) avaliou pacientes depressivos melancólicos e controles, mas também não encontrou diferenças nos níveis basais

de prolactina entre os grupos (Mulder et al., 2003). Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado níveis maiores de prolactina em pacientes depressivos com sintomas dissociativos e comportamento suicida (Bob et al., 2008; Pompili et al., 2013).

A secreção da prolactina pode ser estimulada por diversos fatores tais como o hormônio liberador de tireotrofina, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a serotonina, entre outros (Freeman et al., 2000; Ignacak et al., 2012). Já a sua inibição se dá principalmente pela dopamina. Diversos estudos têm demonstrado que drogas que atuam como precursoras da serotonina como os antidepressivos, principalmente os ISRS, e bloqueadoras da dopamina como os antipsicóticos induzem aumento dos níveis plasmático de prolactina (Juruena et al., 1997; Cohen e Davies, 1998; Juruena et al., 2010a; Faron-Górecka et al., 2013; Kim e Park, 2013). Portanto, nossos resultados devem ser interpretados com cautela, pois por razões práticas e clínicas devido à gravidade dos quadros depressivos apresentados pelos pacientes avaliados no nosso estudo não foi possível testar os pacientes em um estado livre de medicações. Dos 26 pacientes depressivos avaliados, 11 deles faziam uso de antipsicótico e a maioria deles (18) fazia uso de ISRS. Neste sentido, quando avaliado o efeito do tratamento com antipsicótico, não encontramos diferença nos níveis de prolactina nos pacientes depressivos. Porém nossos dados demonstram aumento de prolactina após o placebo nos pacientes em uso de ISRS. Devido ao fato de que a maioria dos pacientes da nossa amostra fazia uso de ISRS e o uso de ISRS esteve associado no nosso estudo com o aumento da prolactina, realizamos análises complementares comparando os níveis de prolactina entre os pacientes depressivos com e sem uso de ISRS e controles. Após análises, encontramos níveis maiores de prolactina nos pacientes que estavam em uso de ISRS em relação aos controles ($p=0.006$), no entanto não foram encontradas diferenças nos níveis de prolactina entre os controles e os pacientes que não faziam uso de ISRS ($p=0.90$). Dessa forma, é possível que os nossos achados, possam estar sendo influenciados pelo uso de ISRS. Porém, devido ao tamanho reduzido da nossa amostra de pacientes avaliados, principalmente pacientes que não estavam em uso de ISRS, são necessários estudos com amostras maiores para que possamos elucidar esta questão.

Deve se levar em conta também que a secreção da prolactina é marcadamente influenciada pelo gênero, sendo que normalmente as mulheres apresentam níveis maiores de prolactina que os homens. Além disso, a fase do ciclo menstrual, devido aos efeitos estimulatórios dos estrógenos, influencia também na secreção da prolactina, atingindo níveis mais altos durante a fase lútea do ciclo menstrual (Freeman et al., 2000; Vilar et al., 2003). Sendo assim, além das medicações, outros fatores como o gênero, a fase do ciclo menstrual, o

uso de anticoncepcional e a presença de menopausa podem influenciar nos níveis de prolactina. Neste sentido, cabe, portanto, ressaltar que as nossas amostras de pacientes depressivos e controles foram semelhantes quanto ao gênero, à idade, o IMC, o uso de anticoncepcional e a presença de menopausa. Embora os grupos tenham sido pareados pelo gênero, como as nossas amostras foram constituídas predominantemente por mulheres, optamos por avaliar se havia diferenças nos níveis de prolactina entre os gêneros. Nossos resultados indicam que as mulheres tenderam a apresentar níveis basais de prolactina (após o placebo) maiores do que os homens, conforme o esperado. Porém após comparações entre os grupos e os gêneros, este achado não foi confirmado.

Uma vez que a prolactina é um hormônio secretado pela hipófise anterior e estímulos estressantes podem aumentar a prolactina e como o eixo HPA é ativado em resposta a estressores, seria possível supor que anormalidades no eixo HPA pudessem influenciar na liberação de prolactina. Alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de glicocorticóides podem provocar redução na capacidade inibitória dos neurônios dopaminérgicos, podendo levar a uma diminuição da secreção da prolactina (Ignacak et al., 2012; Pompili et al., 2013). Embora essa relação entre o eixo HPA e a prolactina pareça ser clara, os estudos envolvendo o uso de agonistas e antagonistas GR e MR para avaliar o envolvimento destes receptores na secreção da prolactina em pacientes depressivos ainda são escassos. Com relação aos nossos achados referentes à avaliação da prolactina após desafio com agonista GR, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de prolactina após a administração de dexametasona entre os pacientes depressivos e os controles da nossa amostra. Nossos achados, estão de acordo com os resultados demonstrados por Duval et al. (2000 e 2001) e Pitchot et al. (2001), no qual estes autores também não encontram diferenças significativas nos níveis de prolactina após o teste da dexametasona entre pacientes depressivos e controles. Porém, os achados de Duval et al. (2000), sugerem níveis maiores de prolactina nos pacientes depressivos com sintomas psicóticos em relação aos pacientes sem sintomas psicóticos após TSD, enquanto que o estudo de 2001 dos mesmos autores demonstram níveis menores de prolactina após o TSD nos pacientes depressivos com história de suicídio quando comparado com os pacientes sem história de suicídio (Duval et al., 2000; 2001).

Com relação à avaliação da prolactina após os desafios da fludrocortisona (agonista MR), da prednisolona (agonista misto GR/MR) e da espironolactona (antagonista MR), nossos achados não demonstraram diferenças significativas nos níveis de prolactina após os desafios entre os pacientes depressivos e os controles. Não foram encontrados outros estudos na literatura avaliando os níveis de prolactina entre pacientes depressivos e controles com

desafios com outros agonistas e antagonistas GR e MR, além da dexametasona, para que os nossos achados pudessem ser comparados.

5.2.3.2. Prolactina plasmática em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

No presente estudo quando comparado os níveis basais de prolactina (após placebo) entre os pacientes depressivos com e sem EP, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, porém os pacientes com EP tenderam a apresentar níveis basais menores de prolactina do que os pacientes sem EP. No entanto, com relação à avaliação da resposta da prolactina aos desafios com agonistas e antagonistas GR e MR entre os pacientes depressivos com e sem EP encontramos diferenças significativas em todos os desafios. No nosso estudo, os pacientes depressivos com EP apresentaram níveis menores de prolactina após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona do que os pacientes depressivos sem EP. Com relação a estes achados é importante destacarmos que os grupos eram semelhantes em relação ao gênero, idade e IMC. Além disso, conforme demonstrado nos resultados, não foram encontradas diferenças nos níveis de prolactina entre os gêneros, entre os pacientes que estavam em uso ou não de antipsicóticos e de ISRS, após os desafios.

A prolactina está implicada em vários processos fisiológicos do organismo, mas a sua ação mais evidente é a estimulação do desenvolvimento da glândula mamária e a indução da lactação (Riddle et al., 1933). Com base nisto, estudos têm demonstrado que o estresse nas fases iniciais da vida, principalmente no início da vida em que o cuidado materno é indispensável para a sobrevivência do bebê, pode levar a alterações dos níveis de prolactina tanto da criança quanto da mãe (Abou-Saleh et al., 1998). Consistentes com os nossos achados, estudos em animais têm demonstrado que o cuidado materno ineficiente, como em situações de mães com depressão pós-parto e de separação materna, está associado à diminuição dos níveis basais de prolactina (Severino et al., 2004; Benetti et al., 2007; Carini e Nephew, 2013). Além disso, estudos complementares como o estudo de Babb et al. (2014) tem demonstrado que estressores sociais no início da vida, como a depressão materna e conflitos familiares causam não só efeitos fisiológicos, como a alteração da secreção da prolactina e de corticoesteróides, mas também alterações comportamentais tanto nos filhotes quanto nas mães destes animais estressados, sugerindo assim o caráter transgeracional do estresse precoce (Babb et al., 2014). Nesta mesma linha, Faron-Górecka et al. (2013) encontraram níveis maiores de prolactina em animais que sofreram EP e que não

desenvolveram depressão comparados aos animais com EP e com depressão. Dessa forma, estes autores sugerem que o aumento da prolactina possa estar relacionado com o desenvolvimento de resiliência nestes animais, demonstrando assim que talvez a prolactina tenha um papel protetor importante no desenvolvimento de transtornos depressivos em indivíduos que sofreram estresse precoce (Faron-Górecka et al., 2013). Contrário aos nossos achados e aos achados destes estudos, Lajud et al. (2013) observou que a aplicação de prolactina em animais recém-nascidos estaria associado a diminuição neuronal e alterações comportamentais, sugerindo assim que níveis aumentados de prolactina nas fases iniciais da vida podem prejudicar a neurogênese e resultar em psicopatologias na vida adulta (Lajud et al., 2013).

Com relação aos estudos em humanos avaliando o impacto do estresse precoce nos níveis de prolactina, Berglund et al. (2013) avaliaram homens dependentes de álcool tratados com citalopram e encontraram níveis menores de prolactina nos pacientes que foram abusados na infância quando comparados aos que não sofreram abuso (Berglund et al., 2013). Já Minzenberg et al. (2006) avaliaram pacientes com transtorno de personalidade e não encontraram relação entre os níveis de prolactina e a impulsividade em pacientes com EP (Minzenberg et al., 2006).

Embora muitos estudos tenham sido desenvolvidos em animais avaliando a relação entre o estresse precoce e alterações nos níveis de prolactina, estudos em humanos nesta área ainda são escassos. Ademais, não encontramos estudos na literatura que avaliassem a resposta da prolactina a desafios com agonistas e antagonistas GR e MR em indivíduos com EP. Demonstrando assim a necessidade de mais estudos nesta área para que possamos elucidar esta questão que parece tão promissora, uma vez que assim como os nossos achados, a maioria dos achados da literatura indicam que a prolactina exerça um papel importante no desenvolvimento de quadros depressivos em indivíduos com EP. Sugerindo assim, a prolactina como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da depressão em pacientes com EP.

Ainda com relação aos nossos achados, quando analisado separadamente os grupos, não encontramos correlações significativas entre os níveis basais de prolactina e as medidas de gravidade dos sintomas psiquiátricos nos pacientes depressivos com EP e sem EP, porém nos pacientes depressivos com EP após prednisolona e espironolactona encontramos correlações positivas entre os níveis de prolactina e a gravidade da ideação suicida. Estes achados estão de acordo com os dados da literatura que têm demonstrado níveis maiores de prolactina em pacientes depressivos com comportamento suicida (Pompili et al., 2013). Dessa forma,

sugerindo assim que o estresse precoce possa estar influenciando no aumento dos níveis de prolactina nestes pacientes depressivos com comportamento suicida.

5.2.4. Avaliação do DHEA-S plasmático após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

5.2.4.1. DHEA-S plasmático em pacientes depressivos e controles após desafios

A dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu metabólito sulfatado (DHEA-S) são esteroides produzidos principalmente pelas glândulas adrenais. Porém, além da síntese adrenal, existem evidências de que o DHEA e o DHEA-S também sejam sintetizados no cérebro, o que sugere a importância destes hormônios no funcionamento e no desenvolvimento cerebral (Soares et al., 2002; Maninger et al., 2009). De acordo com dados da literatura, o DHEA e o DHEA-S são potentes moduladores do crescimento neuronal e exercem ações sobre vários neurotransmissores (Maninger et al., 2009). Em seres humanos as concentrações destes hormônios diminuem progressivamente com a idade, e este declínio tem sido associado ao declínio da saúde física, sendo por isso, considerados por alguns autores como uma “fonte da juventude” (Orentreich et al 1992; Barrett-Connor e Ferrara, 1996; Leowattana, 2004). Essas ações neurobiológicas destes hormônios têm despertado a atenção de muitos pesquisadores e tem feito com que cada vez mais estudos venham sendo desenvolvidos nesta área, a fim de investigar o papel do DHEA e do DHEA-S na neurobiologia do desenvolvimento dos transtornos do humor.

Com base nestes dados da literatura, o presente estudo buscou investigar os níveis de DHEA-S entre pacientes depressivos e sujeitos saudáveis. Nossos resultados indicam níveis de DHEA-S basais (após placebo) menores nos pacientes depressivos quando comparado aos controles. Estes achados são corroborados, por diversos estudos que demonstram que quanto menor as concentrações de DHEA maior a gravidade dos sintomas depressivos (Goodyer et al. 1996; Barrett-Connor et al., 1999; Michael et al., 2000; Kedziora-Kornatowska et al., 2007). O efeito benéfico do DHEA na depressão também foi demonstrado por Wolkowitz et al. (1997). Neste estudo os autores administraram DHEA por via oral em pacientes com queixas depressivas. Após seis semanas houve melhora significativa do humor no grupo que recebeu DHEA, o que não ocorreu nos pacientes que receberam placebo, sugerindo assim o efeito antidepressivo do DHEA (Wolkowitz et al., 1997). Por outro lado, no estudo de Scott et al. (1999), no qual foram avaliados tanto os níveis de DHEA quanto os de DHEA-S no plasma, foram encontradas diferenças apenas nos níveis de DHEA-S entre os pacientes

depressivos e os controles (Scott et al., 1999). O estudo de Markopoulou et al. (2009) também não encontrou diferenças nos níveis basais de DHEA entre pacientes depressivos e controles (Markopoulou et al., 2009).

Alguns fatores como a idade e o gênero podem influenciar nos níveis de DHEA e do DHEA-S. Neste sentido é importante ressaltarmos que para a comparação do DHEA-S os pacientes depressivos e os controles da nossa amostra foram pareados por gênero, idade e IMC. Além do mais, não foram encontradas correlações significativas entre a idade e o IMC e os níveis basais de DHEA-S nos pacientes depressivos e nos controles. Com relação ao gênero na nossa amostra, as mulheres apresentaram níveis basais menores de DHEA-S do que os homens. Após comparações entre os grupos e os gêneros, encontramos diferenças tanto entre os grupos quanto entre os gêneros. Dessa forma, nossos achados sugerem que as mulheres deprimidas apresentam níveis basais menores de DHEA-S quando comparado aos demais sujeitos da nossa amostra. Semelhante aos nossos achados, Kedziora-Kornatowska et al. (2007) compararam os níveis de DHEA-S em mulheres e encontraram menor concentração de DHEA-S nas mulheres com depressão (Kedziora-Kornatowska et al., 2007). Já Kurita et al. (2013) investigaram se havia diferença nas concentrações de DHEA-S entre homens e mulheres deprimidas e controles e encontraram que as concentrações séricas de DHEA foram significativamente maiores nos homens e nas mulheres com depressão. Porém homens com depressão apresentaram menores níveis de DHEA-S quando comparado com os homens do grupo controle, enquanto que entre as mulheres depressivas e do grupo controle não houve diferença nos níveis de DHEA-S (Kurita et al., 2013).

Portanto diversos estudos têm demonstrado que o DHEA e o DHEA-S exercem uma função importante na modulação do humor. A ação moduladora do DHEA sobre o humor pode ocorrer por diversos mecanismos: por sua biotransformação parcial em testosterona e estrógenos, ambos com ação positiva sobre o humor, por seus efeitos sobre os receptores GABA e NMDA, por promover o aumento de serotonina em certas regiões cerebrais e pelo seu efeito sobre o cortisol (Wolkowitz et al., 1997). Existem evidências de o DHEA e o DHEA-S atuam como antagonistas dos glicocorticóides e que esse efeito antiglicocorticóide poderia proteger contra os efeitos adversos causados pelos altos níveis de cortisol (Kimonides et al., 1998; Cardounel et al., 1999; Karishma and Herbert, 2002). Estudos *in vivo* demonstram que mesmo uma única administração de DHEA é capaz de reduzir as concentrações de cortisol (Kroboth et al., 2003; Alhaj et al., 2006). Um dos mecanismos de ação que tem sido sugerido por Kalimi et al. (1994) e Moser et al. (2010) é que o DHEA atue no eixo HPA através do aumento da expressão dos receptores de serotonina. Em situações de

hipercortisolemia, o que ocorre em muitos quadros depressivos, os receptores 5HT_{1A} estão diminuídos. Contudo, estudos de neuroimagem em sujeitos saudáveis têm demonstrado que o DHEA aumenta a expressão dos receptores 5HT_{1A} no hipotálamo. Dessa forma, estes autores sugerem que o efeito antidepressivo do DHEA se daria através do aumento destes receptores (Kalimi et al. 1994; Moser et al., 2010). Tem sido proposto também por Cardounel et al. (1999) que os efeitos antidepressivos do DHEA se devam a proteção que este exercer contra as ações tóxicas do glutamato. Neste estudo in vitro, Cardounel et al. (1999) observaram que células tratadas com glutamato apresentavam aumento dos GR no núcleo, enquanto que células tratadas previamente com DHEA e depois glutamato, apresentavam diminuição dos GR no núcleo. Dessa forma, estes autores sugerem que a inibição da translocação dos GR para o núcleo seja um possível mecanismo responsável pelo efeito antiglicocorticóide do DHEA (Cardounel et al., 1999). Uma vez que o desequilíbrio do cortisol tem sido identificado como um correlato biológico dos transtornos depressivos e têm se demonstrado que o DHEA e o DHEA-S exercem uma ação antiglicocorticóide e um papel importante na modulação do humor, estudos avaliando esses dois hormônios vêm sendo desenvolvidos no intuito de elucidar melhor esta relação nos quadros depressivos. Neste sentido, tem se proposto que o índice relação cortisol/DHEA-S poderia ser um reflexo mais preciso e fisiológico da atividade glicocorticóide (Markopoulou et al., 2009). Dessa forma, os autores sugerem que uma vez que estes hormônios funcionam de forma antagônica, as contribuições do cortisol nos transtornos depressivos não podem ser avaliadas com precisão, sem se levar em conta os níveis de DHEA nestes transtornos (Herbert, 2013).

Nossos resultados indicam que quando comparado entre pacientes depressivos e controles a relação entre os níveis basais de cortisol e do DHEA-S, os pacientes depressivos apresentam valores maiores no índice de relação cortisol/DHEA-S do que os controles. Estes achados, são confirmados pelos estudos de Goodyer et al. (2000; 2001), Young et al. (2002) e Markopoulou et al. (2009), nos quais os autores também encontraram maiores taxas de cortisol/DHEA-S nos pacientes depressivos comparados aos controles (Goodyer et al. 2000; 2001; Young et al., 2002; Markopoulou et al., 2009). De acordo com Goodyer et al. (2001), estes achados poderiam ser causados por tanto por altos níveis de cortisol e baixos níveis de DHEA quanto pelo inverso (Goodyer et al., 2001). Markopoulou et al. (2009), além de avaliar estes índices entre pacientes depressivo e controles, compararam também pacientes respondedores ou não ao tratamento. Estes autores encontraram que os pacientes respondedores ao tratamento apresentavam tanto na admissão quanto na alta do tratamento índices maiores de cortisol/DHEA do que os pacientes não respondedores ao tratamento (Markopoulou et al., 2009). Além disso,

estudos têm demonstrado que a avaliação dos índices de relação cortisol/DHEA, tanto na saliva quanto no plasma, ao invés de avaliações isoladas destes hormônios, apresenta uma maior acurácia para distinguir entre pacientes depressivos e indivíduos não deprimidos. Sugerindo, assim, que esses índices de cortisol/DHEA elevados poderiam ser um bom marcador de doença depressiva (Michael et al., 2000; Assies et al., 2004; Markopoulou et al., 2009).

Embora os efeitos antiglicocorticóides e antidepressivos do DHEA medidos pelos GR e MR, sejam vastamente conhecidos, os mecanismos subjacentes a esses efeitos não estão claros ainda e pouco se sabe ainda como sobre o papel destes receptores na ação antidepressiva do DHEA em pacientes depressivos (Maninger et al., 2009). Dessa forma, estudos com mifepristona, antagonista GR, que inibe os GRs no hipotálamo e na hipófise, têm sido desenvolvidos. Segundo os achados de Watson et al. (2012) o tratamento com mifepristona resultou em um aumento imediato da resposta ao acordar do níveis de DHEA nos pacientes com depressão bipolar e controles. Contudo, não houve diferença nos níveis basais de DHEA e após tratamento com mifepristona entre os pacientes com depressão bipolar e controles (Watson et al., 2012). Estudos com a dexametasona também vem sendo desenvolvidos para avaliar a resposta do DHEA a agonistas GR. Em situações normais, livre de estresse, a liberação de ACTH pela hipófise anterior é o principal estímulo para a secreção do DHEA e do DHEA-S (Parker e Odell, 1980). Assim como o cortisol, as concentrações de DHEA no sangue variam de acordo com o a resposta do ACTH, porém diferente do cortisol, o DHEA e o DHEA-S não exercem qualquer controle de retroalimentação sobre eixo HPA (Salek et al., 2002). A dexametasona é um glicocorticoide sintético que inibe a produção de ACTH pela hipófise através do mecanismo de *feedback*, consequentemente isso leva a uma diminuição da secreção dos hormônios adrenais, entre eles o DHEA. Segundos os achados de Arlt et al. (1998) em indivíduos saudáveis a dexametasona utilizada na dosagem de 2mg por 4 dias pode induzir uma supressão importante dos níveis de cortisol, DHEA e DHEA-S, respectivamente, 8%, 18% e 16% em relação aos níveis basais em indivíduos saudáveis (Arlt et al., 1998). Embora, estudos tenham demonstrado em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças clínicas, como lúpus eritematoso sistêmico, que a administração de dexametasona resulta em diminuição dos níveis sanguíneos e cerebrais de DHEA (Nordmark et al., 2005), após extensa revisão da literatura, não foram encontrados estudos que avaliam a resposta do DHEA a dexametasona, nem após a prednisolona, a fludrocortisona e a espironolocatona em pacientes depressivos. Portanto, de acordo com o nosso conhecimento este é o primeiro estudo que avalia a resposta do DHEA-S a agonistas e antagonistas GR e MR em pacientes depressivos.

De acordo com o nossos achados, em relação à avaliação do DHEA-S após desafios com agonista e antagonistas GR e MR, os pacientes depressivos apresentam níveis menores de DHEA-S após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona em comparação aos controles. Não foram encontradas correlações significativas entre a idade e o IMC e os níveis de DHEA-S após os desafios nos pacientes depressivos e nos controles. Quanto ao gênero, as mulheres apresentaram níveis significativamente menores de DHEA-S após a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona do que os homens, porém, após comparações entre os grupos e os gêneros, estes achados não foram confirmados. Também não encontramos diferenças significativas entre mulheres e homens nos níveis de DHEA-S após a espironolactona. Além disso, quando analisado dentro dos grupos, nos pacientes depressivos e controles encontramos que tanto os pacientes depressivos quanto os controles apresentam níveis menores de DHEA-S após a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona em relação ao placebo, porém não apresentam diferenças nos níveis de DHEA-S entre o placebo e a espironolactona. Demonstrando assim que tanto a fludrocortisona, quanto a prednisolona, quanto a dexametasona suprimem os níveis de DHEA em relação ao placebo em pacientes depressivos e controles, porém diferente do que esperávamos, não encontramos efeito da espironolactona nos níveis de DHEA-S em relação ao placebo, tanto nos pacientes depressivos quanto nos controles.

Por fim, com relação aos índices de cortisol/DHEA-S após os desafios, encontramos valores maiores nos pacientes depressivos quando comparados aos controles após a espironolactona, porém quando analisado dentro dos grupos, tanto os pacientes depressivos quanto os controles não apresentaram diferenças entre os índices de cortisol/DHEA-S basais (após o placebo) e após espironolactona. Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles na relação cortisol/DHEA-S após a fludrocortisona, a prednisolona e a dexametasona.

5.2.4.2. DHEA-S plasmático em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

Diversos estudos têm demonstrado que eventos estressantes no início da vida desempenham um papel importante na patogênese dos transtornos depressivos. Além disso, os estudos mostram que o estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do HPA em responder ao estresse na vida adulta, sendo o desequilíbrio do cortisol identificado como um correlato biológico dos transtornos depressivos (Holsboer, 2000; Kendler et al., 2002). Uma vez que o DHEA e o DHEA-S

apresentam um efeito antiglicocorticóide e modulador do humor e estes hormônios começam a serem produzidos nas fases iniciais da vida e durante a puberdade (Orentreich et al., 1992), seria possível se supor que o estresse precoce possa alterar a secreção destes hormônios e, portanto, estarem relacionados também como o surgimento de quadros depressivos na vida adulta. Embora diversos estudos venham sendo publicados confirmando a associação entre estresse precoce, depressão e alteração no cortisol, os estudos avaliando o papel do estresse precoce na disfunção da produção do DHEA e do DHEA-S encontrada na depressão ainda são escassos.

De acordo com os achados de Petros et al. (2013), indivíduos com altos níveis de DHEA-S apresentam maior capacidade de resiliência, no entanto, quanto maior a gravidade dos sintomas depressivos e do estresse precoce sofrido por estes indivíduos, menores são os níveis de DHEA-S. Já o estudo de Lopes et al. (2012) em que foram avaliados pacientes depressivos com e sem EP e controles, encontrou níveis menores de DHEA-S entre os pacientes depressivos e os controles, porém não encontrou diferenças significativas entre os pacientes depressivos com e sem EP com relação aos níveis de DHEA-S. Assim, como no estudo de Lopes et al. (2012), no nosso estudo quando avaliado o impacto do estresse precoce, nós não encontramos diferenças nos níveis basais (após placebo) de DHEA-S e no índice de relação cortisol/DHEA-S entre os pacientes depressivos com e sem EP. No nosso estudo também não foram encontradas diferenças nos níveis de DHEA-S e na relação cortisol/DHEA-S após os desafios com a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona entre os pacientes com e sem EP.

No entanto, quando analisado separadamente, nos pacientes depressivos com EP encontramos correlações negativas entre os níveis de DHEA-S após prednisolona e dexametasona e a gravidade do estresse precoce e correlações positivas entre os índices basais e após prednisolona de cortisol/DHEA-S e a gravidade do estresse precoce. Estes dados indicam que quanto maior a gravidade do estresse precoce menor os níveis de DHEA-S e maiores os valores do índice de relação cortisol/DHEA-S. Dessa forma, estes achados sugerem que o estresse precoce exerça um papel importante na diminuição dos níveis de DHEA-S e no aumento dos índices de cortisol/DHEA-S encontrados nos pacientes depressivos com estresse precoce avaliados no nosso estudo.

Conforme o esperado, encontramos tanto nos pacientes depressivos com EP quanto nos pacientes depressivos sem EP correlações negativas entre os níveis de DHEA-S após dexametasona e a gravidade dos sintomas depressivos, indicando que nos pacientes depressivos quanto menor os níveis de DHEA-S maior a gravidade dos sintomas depressivos. Estes dados

confirmam os achados da literatura (Goodyer et al. 1996; Barrett-Connor et al., 1999; Michael et al., 2000; Kedziora-Kornatowska et al., 2007) e os nossos achados anteriores que demonstram níveis menores de DHEA-S nos pacientes depressivos em relação aos controles. No que diz respeito às taxas de cortisol/DHEA-S, nos pacientes depressivos sem EP encontramos correlações positivas entre os índices basais de cortisol/DHEA-S e os sintomas depressivos e de desesperança, indicando que quanto maior o valor do índice cortisol/DHEA-S maior a gravidade dos sintomas depressivos e de desesperança, o que também confirma os nossos achados anteriores.

Ainda, nos pacientes depressivos sem EP encontramos uma correlação negativa entre os índices cortisol/DHEA-S após a prednisolona e a qualidade do sono. Esses achados parecem confirmar os nossos achados em relação ao cortisol plasmático, no qual encontramos que quanto maior a supressão dos níveis de cortisol plasmático pela prednisolona, pior a qualidade do sono dos pacientes depressivos. No que diz respeito aos achados da literatura em relação ao DHEA e sono, o estudo de Morales et al. (1994) demonstra que indivíduos tratados com DHEA apresentam melhora na qualidade de sono, além de melhora do humor e da energia (Morales et al., 1994). Encontramos também nos pacientes depressivos sem EP uma correlação negativa entre os níveis de DHEA-S após espironolactona e a gravidade da impulsividade, indicando que nestes pacientes depressivos quanto menor os níveis de DHEA-S maior a gravidade da impulsividade. Esses dados, diferem do estudo de Horn et al. (2014), no qual estes autores não encontraram correlações entre os níveis DHEA e os sintomas de impulsividade, porém neste estudo diferente do nosso, foram avaliados homens com transtorno de personalidade borderline e antissocial (Horn et al., 2014).

5.2.5. Avaliação do cortisol salivar após a administração de placebo, fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona

5.2.5.1. Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após desafios

Nossos achados em relação ao cortisol salivar, diferente dos nossos achados no cortisol plasmático, indicam níveis basais (após o placebo) menores de cortisol salivar 30 minutos após acordar e na $AUC_{0-30-60}$ nos pacientes depressivos comparado aos controles. Conforme, já discutido anteriormente, muito provavelmente essas diferenças encontradas entre o cortisol plasmático e o salivar nos nossos resultados se devam ao fato de que o cortisol plasmático foi avaliado através de uma única medida, enquanto que o cortisol salivar no nosso estudo foi avaliado em vários momentos, o que reflete melhor o padrão de secreção do

cortisol. É importante destacarmos também que o método de análise do cortisol salivar apresenta algumas vantagens, pois além de não ser um método invasivo, permite analisar o hormônio na sua forma livre e dispensa a necessidade de ambiente hospitalar e pessoal técnico treinado para a realização da coleta (Castro e Moreira, 2003; Hellhammer et al. 2009).

Estes resultados atuais confirmam nossos dados anteriores publicados em 2014, no qual encontramos níveis basais de cortisol salivar ao acordar menores em uma amostra de pacientes depressivos, semelhante a atual, com características depressivas atípicas, com estresse precoce e com tentativa de suicídio prévia (Baes et al., 2014). Estes achados são consistentes com alguns estudos da literatura que demonstram hipocortisolemia salivar em pacientes depressivos comparados a controles saudáveis (Strickland et al., 2002; Ahrens et al., 2008; Lindquist et al., 2008). Além disso, estudos têm demonstrado baixos níveis de cortisol em pacientes com outras doenças psiquiátricas relacionadas ao estresse, tais como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), dor crônica, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica e depressão atípica (Gold e Chrousos, 2002; Juruena et al., 2004; Juruena e Cleare, 2007; Yehuda et al. 2011; O'Keane et al., 2012). Baixos níveis de cortisol salivar também têm sido encontrados em pacientes depressivos com história de trauma na infância (Lopes et al., 2012) e em vítimas de abuso sexual (Trickett et al., 2010). A partir destes estudos que demonstram hiporegulação do eixo HPA em situações de estresse crônico, diversos autores têm apontado para a possível relação entre o trauma e o desenvolvimento de depressão atípica, o que tem levado alguns autores a chamarem a atenção para o papel do eixo HPA na etiologia dos diferentes subtipos de depressão. A depressão atípica tem sido associada em alguns estudos com altas taxas de negligência e abuso infantil, início mais precoce da doença, altas taxas de comorbidades psiquiátricas (distímia, abuso de substâncias, transtornos de conduta, transtorno do pânico e fobia social) e de transtorno de abuso de álcool e drogas familiar (Sullivan et al., 1998; Matza et al., 2003). Vários estudos têm demonstrado na depressão atípica hipoatividade do eixo HPA, menor atividade do CRH, hipocortisolismo e diminuição da atividade das vias noradrenérgicas aferentes (Tsigos e Chrousos, 2002; Posternak, 2003; Antonijevic, 2006; Juruena e Cleare, 2007, Stetler e Miller, 2011; O'Keane et al., 2012). Segundo Gold e Chrousos (1999) a atividade diminuída do CRH poderia estar especificamente relacionada aos sintomas de hipoativação (hipersonia, hiperfagia, letargia, fadiga e apatia relativa) presentes na depressão atípica (Gold e Chrousos, 1999). Por outro lado, a depressão melancólica tem sido associada a uma menor incidência de eventos estressores, menores taxas de transtornos de personalidade, menor incidência de tentativas de suicídio de baixa letalidade e menor prevalência de história familiar de alcoolismo (Coryell, 2007). Chrousos e Gold (1992)

sugerem que a depressão melancólica poderia ser caracterizada por uma ativação excessiva de ambos os sistemas de estresse fisiológico - o sistema *locus ceruleus*-noradrenérgico e o eixo HPA, e que esta resposta anormal ao estresse refletiria em uma hiperatividade do HPA levando a um aumento da produção de cortisol nestes pacientes e a uma hiperatividade noradrenérgica (Chrousos e Gold, 1992). Com base nestas evidências, nossos achados parecem estar de acordo com a primeira linha de estudos, que demonstram um padrão hipofuncionante do eixo HPA com redução da secreção de CRH mediada pelo aumento do *feedback* negativo nos pacientes depressivos avaliados no nosso estudo.

Além das diferenças individuais, alguns estudos demonstram que fatores como o gênero, a idade, o IMC, o tabagismo, o uso de estrógenos e de medicações psicotrópicas podem influenciar na resposta do eixo HPA (Kirschbaum et al., 1999; Uhart et al. 2006; Therrien et al., 2007; Stetler e Miller, 2011; Stalder et al., 2016). Assim como para os demais hormônios avaliados no nosso estudo, nossos grupos de pacientes depressivos e controles foram pareados quanto ao gênero, a idade e o IMC. Os grupos também não diferiram com relação ao uso de tabaco, de anticoncepcional e a presença de menopausa. Com relação ao uso de medicações psicotrópicas, por razões práticas no nosso estudo não foi possível testar os pacientes em um estado livre de medicações, o que pode estar influenciando nos nossos achados. No entanto, os dados da literatura são controversos quanto à influência de medicações psicotrópicas nas medidas do cortisol. Segundo uma metanálise publicada por Girshkin et al. em 2014, o uso de medicações psicotrópicas não influenciou no cortisol (Girshkin et al., 2014). Os achados de Kunzel et al. (2003) e Kunugi et al. (2006) também sugerem não haver diferença da resposta do eixo HPA entre pacientes em uso ou não de medicações psicotrópicas (Kunzel et al., 2003; Kunugi et al., 2006).

Quando analisado os níveis de cortisol salivar após os desafios, diferente dos nossos achados em relação ao cortisol plasmático, encontramos nos pacientes depressivos após a espirolactona níveis significativamente menores de cortisol salivar às 22h do dia anterior, ao acordar, 30 minutos após acordar e na $AUC_{0-30'-60'}$ do que nos controles. Encontramos também uma tendência após a fludrocortisona dos pacientes depressivos apresentarem níveis menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles. Porém não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos níveis de cortisol salivar após a prednisolona e a dexametasona. Dessa forma, estes achados demonstram que os pacientes depressivos apresentam menor estimulação do cortisol salivar em resposta ao antagonista MR (espirolactona) e tendem a apresentar uma maior supressão do cortisol salivar em resposta ao agonista MR (fludrocortisona), mas apresentam supressão semelhante do cortisol ao

agonista GR (dexametasona) e ao agonista misto GR/MR (prednisolona) em relação aos controles. Com relação a estes achados, cabe ressaltar ainda que quando analisado individualmente dentro dos grupos, nos controles encontramos níveis maiores de cortisol na $AUC_{0-30'-60'}$ após espironolactona em relação ao placebo, enquanto que nos pacientes depressivos os níveis de cortisol entre a espironolactona e o placebo foram semelhantes, o que indica que os pacientes depressivos da nossa amostra diferente dos controles não respondem ao estímulo com o antagonista MR. Esses dados reforçam a nossa hipótese já apontada anteriormente em relação ao ACTH de que nos pacientes depressivos o uso de medicações psicotrópicas possam estar levando a uma diminuição dos níveis do metabólito ativo da espironolactona, o que explicaria o menor grau de ativação do eixo HPA encontrado nestes pacientes quando comparado aos controles. Portanto, com exceção dos nossos achados em relação à dexametasona, em que encontramos maior supressão do ACTH após a dexametasona nos pacientes depressivos, os demais achados em relação ao cortisol salivar parecem congruentes com os nossos achados em relação ao ACTH.

Além disso, nossos achados atuais suportam nosso estudo anterior publicado em 2014, no qual avaliamos a resposta do cortisol após a fludrocortisona e a dexametasona. Neste estudo encontramos níveis menores de cortisol salivar após a fludrocortisona nos pacientes depressivos, porém não foram encontradas diferenças nos níveis de cortisol entre os pacientes depressivos e os controles após a dexametasona. Sugerindo, assim, a possibilidade de um desequilíbrio entre os GR e MR, com aumento da atividade MR nos pacientes depressivos. No que diz respeito, aos estudos da literatura com agonistas e antagonistas GR e MR, assim como para o cortisol plasmático, para a avaliação da resposta do cortisol salivar a maioria dos estudos nesta área utilizam o teste da dexametasona. Sendo que, a maioria destes estudos mostra aumento dos níveis de cortisol salivar após a dexametasona nos pacientes depressivos comparados a controles saudáveis, indicando menor supressão do eixo HPA nestes pacientes associado a uma redução do mecanismo de *feedback* inibitório (Galard et al., 2002; Juruena 2006; Lamers et al., 2011; Jarcho et al., 2013). Em contraste, no nosso estudo, bem como nos estudos de Watson et al. (2002), Gervasoni et al. (2004) e Vreeburg et al. (2009), não encontramos supressão do cortisol salivar pela dexametasona no grupo de pacientes depressivos. Entretanto, a maioria dos estudos que encontraram maior supressão do cortisol salivar após a dexametasona entre os pacientes deprimidos foram realizados com pacientes com depressão do subtipo melancólico, resistentes ao tratamento medicamentoso e com sintomas psicóticos (Juruena et al., 2006; Lamers et al., 2011). Já a nossa amostra foi constituída predominantemente por pacientes com depressão atípica e com estresse precoce.

Embora diversos estudos venham sendo desenvolvidos com o uso de agonistas e antagonistas preferencialmente MR na depressão e venham demonstrando alteração da atividade dos receptores MR em pacientes depressivos, a maioria destes estudos utiliza como medida de avaliação da resposta do eixo HPA o cortisol plasmático (Young et al., 2003; Otte et al., 2010; Lembke et al., 2013). Com relação aos estudos publicados na literatura que avaliam a resposta do cortisol salivar após a fludrocortisona em pacientes depressivos, encontramos apenas o nosso estudo publicado em 2014 e um estudo recentemente publicado por Otte et al. em 2015 (Baes et al., 2014; Otte et al., 2015). Diferente dos nossos achados, Otte et al. (2015) encontraram supressão semelhante do cortisol salivar após a fludrocortisona entre os pacientes depressivos e os controles (Otte et al., 2015). Quanto aos estudos com espironolactona e cortisol salivar na depressão, recentemente Juruena et al. (2013) publicaram um estudo com pacientes depressivos resistentes ao tratamento comparado a controles e encontraram níveis maiores de cortisol salivar após a espironolactona nos pacientes depressivos. Porém quando analisado individualmente em cada grupo, semelhante aos resultados do nosso estudo atual, Juruena et al. (2013) observaram que os controles apresentaram aumento do cortisol após a espironolactona em relação ao placebo, enquanto que nos pacientes depressivos não houve diferença nos níveis de cortisol entre a espironolactona e o placebo (Juruena et al., 2013).

No que diz respeito aos estudos que avaliam a resposta do cortisol salivar ao teste de supressão da prednisolona (Juruena et al., 2006; 2009; 2010b; 2013; Mello et al., 2013), diferente dos nossos resultados, a maioria deles demonstram níveis maiores de cortisol salivar após a prednisolona nos pacientes depressivos em relação aos controles, indicando menor supressão após a prednisolona entre os pacientes depressivos (Juruena et al., 2006; 2009; 2010b; 2013). No entanto, estes estudos, diferente da nossa amostra, avaliaram pacientes depressivos com características melancólicas resistentes ao tratamento. Semelhante aos nossos achados, o estudo de Mello et al. (2013) comparou pacientes depressivos com transtorno de estresse pós-traumático e história prévia de estresse precoce e controles e não encontrou diferenças nos níveis de cortisol salivar após a prednisolona entre os grupos (Mello et al., 2013).

Evidências sugerem que o despertar pela manhã é seguido por uma ativação do eixo HPA com elevação da secreção do ACTH e do cortisol, fenômeno este denominado: resposta do cortisol ao acordar (CAR) (Pruessner et al., 1997; Ruiz Roa et al., 2013; Stalder et al., 2016). Além disso, o cortisol apresenta uma secreção pulsátil que obedece a um padrão de ritmo circadiano (RC) endógeno. O pico da concentração de cortisol acontece no início da

manhã e declina ao longo do dia até atingir seus valores mais baixos (nadir) durante a primeira metade da noite, em torno das 23h às 24h (Castro et al., 1999; Dallman, 2000). Dessa forma, uma vez que a CAR e o RC representam medidas de avaliação da resposta fisiológica do funcionamento do eixo HPA, cada vez mais estes fenômenos têm recebido atenção de diversos pesquisadores.

Quanto aos nossos achados em relação à avaliação da presença de CAR e de RC, não encontramos diferenças significativas entre os pacientes depressivos e os controles nos níveis basais de cortisol (após placebo), sendo que 53.8% e 80.8% dos pacientes depressivos e 65.4% e 92.3% dos controles apresentaram CAR e RC, respectivamente. Também não encontramos diferenças entre os pacientes depressivos e os controles nas medidas complementares de avaliação da CAR (AINC e CARi%) e do RC (RCabr e RCr%) quando avaliado os níveis basais de cortisol salivar.

A CAR é considerada uma medida confiável de avaliação da atividade basal do eixo HPA e representa a resposta aguda do eixo HPA ao acordar (Wilhelm et al., 2007). Neste sentido, Pariante e Lightman (2008) realizaram uma revisão dos estudos ocorridos ao longo dos últimos 40 anos que avaliaram a CAR. Estes autores encontraram que em indivíduos saudáveis, as concentrações de cortisol atingem seu pico em torno de 30 minutos após o acordar e suas concentrações diminuem para valores próximos ao despertar 60 minutos após acordar, porém em pacientes deprimidos, mesmo após a recuperação, a resposta ao acordar pode estar alterada. Neste sentido, embora este fenômeno tenha sido muito estudado em populações saudáveis, recentemente alguns estudos têm descrito alteração da CAR nos transtornos psiquiátricos, tais como a depressão. Entretanto, os achados referentes à CAR na depressão ainda são muito heterogêneos. Enquanto alguns estudos demonstram aumento da CAR na depressão (Bhagwagar et al., 2003; Vreeburg et al., 2009; Hardeveld et al., 2014), outros estudos reportam diminuição da CAR (Stetler e Miller, 2005; Vreeburg et al., 2013; de Rezende et al., 2016). Existem ainda estudos, que embora sejam uma minoria, assim como no nosso estudo não encontraram diferenças na CAR entre pacientes depressivos e controles (Watson et al., 2002). Alterações no ritmo diurno do cortisol também têm sido descritas em alguns casos de depressão (Herbert, 2013). De acordo com a literatura 50% dos pacientes com depressão apresentam níveis noturnos elevados de cortisol (O'Brien et al. 2004). No entanto, alguns estudos, assim como o nosso, não encontraram diferenças no ritmo circadiano de secreção do cortisol entre pacientes depressivos e controles (Young et al., 2001; Koenigsberg et al. 2004).

Por fim, nos avaliamos no nosso estudo também a presença de CAR e RC após os desafios. Nossos achados indicam, que diferente de quando avaliado os níveis basais do CAR, após a espironolactona os pacientes depressivos (76.9%) apresentaram significativamente mais CAR do que os controles (34.6%) e níveis maiores no incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar (CARi%) do que os controles. Além disso, após a espironolactona também encontramos níveis significativamente maiores na redução absoluta das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCabr) e na redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante a avaliação do RC (RCr%) nos pacientes depressivos quando comparado aos controles. Dessa forma, embora a espironolactona não tenha produzido nos pacientes depressivos a estimulação que encontramos nos controles nos níveis de ACTH e do cortisol salivar mensurado através da $AUC_{0-30'-60'}$, nossos dados sugerem que a espironolactona seja capaz de nos pacientes depressivos promover o aumento da CAR e do RC.

5.2.5.2. Cortisol salivar em pacientes depressivos com e sem estresse precoce após desafios

No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis basais de cortisol salivar (após o placebo), nem na $AUC_{0-30'-60'}$, nem quando analisado individualmente em cada tempo (22h do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar) entre os pacientes depressivos com e sem EP.

Embora diversos estudos de revisão tenham sugerido que o estresse nas fases iniciais do desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do eixo HPA em responder ao estresse na fase adulta, e que este mecanismo poderia levar a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de depressão (Mello et al., 2007; Shea et al., 2005). Muitos destes achados destas revisões provêm de estudos com o cortisol plasmático e com o teste da dexametasona e da Dex/CRH (Baes et al., 2012). Quando realizado revisão dos principais estudos da literatura que avaliaram o impacto do estresse precoce nos níveis basais de cortisol salivar, a maioria destes estudos, assim como o nosso, não encontraram diferenças nos níveis basais de cortisol em indivíduos sem psicopatologias com e sem estresse precoce (Klaassens et al., 2009) e em pacientes depressivos com e sem estresse precoce (Smeets et al., 2007; Lopes et al., 2012). Porém o estudo de seguimento de Trickett et al. (2010), no qual eles avaliaram durante vários anos os níveis de cortisol salivar de adultos que tinham sido abusados na infância e na adolescência, indicam uma atenuação dos níveis de cortisol durante o desenvolvimento nos indivíduos que foram vítimas de abuso sexual (Trickett et al., 2010).

Além disso, alguns estudos em crianças, como o estudo de Essex et al. (2002), indicam aumento dos níveis de cortisol salivar em crianças que são filhas de mães estressadas (Essex et al., 2002).

Nossos resultados atuais, também não demonstraram diferenças nos níveis de cortisol salivar entre os pacientes depressivos com e sem EP na $AUC_{0-30'-60'}$ e entre os tempos após os desafios com fludrocortisona, prednisolona, dexametasona e espironolactona. Além disso, não encontramos diferenças nos níveis de supressão e estímulo do cortisol salivar após os desafios em relação ao placebo entre pacientes depressivos com e sem EP. Conforme já discutido anteriormente, muitos dos dados que sugerem anormalidades na atividade GR dos pacientes com EP provêm de estudos com o teste da Dex/CRH e avaliação do cortisol plasmático. Com relação à avaliação do impacto do EP nos níveis de cortisol salivar após desafio com agonista GR, encontramos na literatura os estudos de Juruena et al. (2006) e Veenburg et al. (2009), no qual estes autores, assim como nós, não encontraram diferenças nos níveis de cortisol salivar entre pacientes depressivos com e sem EP após a dexametasona. Além disso, estes achados estão de acordo com o nosso estudo prévio publicado em 2014, no qual também não encontramos diferenças na supressão do cortisol salivar entre pacientes depressivos com sem EP após a dexametasona, sendo que os pacientes de ambos os grupos suprimiram à dexametasona (Baes et al., 2014). Com relação aos estudos com prednisolona em pacientes depressivos com e sem EP, os achados de Juruena et al. de 2006 e 2009 não demonstraram diferenças nos níveis de cortisol salivar após a prednisolona entre pacientes depressivos com e sem EP, confirmando assim os nossos achados atuais (Juruena et al., 2006; 2009). Ainda, no que diz respeito aos estudos da literatura que avaliam o impacto do EP no funcionamento dos MR através da resposta do cortisol salivar aos desafios com fludrocortisona (agonista MR) e espironolactona (antagonista MR), os dados da literatura ainda são muito limitados. De acordo com o nosso conhecimento, até recentemente o único estudo publicado na literatura que investigou a resposta do eixo HPA após fludrocortisona em pacientes depressivos com e sem EP foi o nosso estudo de 2014 (Baes et al., 2014). Diferente dos nossos achados atuais, os resultados do nosso estudo anterior indicam que pacientes depressivos com EP apresentam supressão dos níveis de cortisol salivar tanto após a fludrocortisona quanto após a dexametasona, enquanto que os pacientes depressivos sem EP e os controles suprimem a dexametasona, porém não apresentam supressão após a fludrocortisona. Assim os achados deste estudo, indicam diferenças no funcionamento do eixo HPA entre pacientes depressivos com e sem EP, sugerindo assim que o EP pudesse contribuir para a desregulação do funcionamento dos MRs nos pacientes depressivos. Não foram encontrados estudos na

literatura com o uso de espironolactona em pacientes depressivos com e sem EP, demonstrando assim mais uma vez o caráter inovador do nosso estudo atual.

Embora, não tenhamos encontrado diferenças nos níveis de cortisol salivar entre os pacientes depressivos com e sem EP, quando analisado separadamente, encontramos nos pacientes depressivos com EP, assim como encontramos no cortisol plasmático, uma correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a espironolactona e os sintomas depressivos. Dessa forma, estes dados sugerem que nesta nossa amostra de pacientes depressivos com EP, o uso de um antagonista MR leve a um aumento dos níveis de cortisol (plasmático e salivar) e uma diminuição dos sintomas depressivos nestes pacientes. Além disso, encontramos nos pacientes depressivos com EP uma correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após dexametasona e a qualidade do sono dos pacientes. Embora, estes achados não pareçam estar de acordo com os achados da literatura, que demonstram associação entre níveis maiores de cortisol e piora da qualidade do sono (Buckley e Schatzberg, 2005; Minkel et al., 2014; Luik et al., 2015), nossos resultados tanto com o cortisol salivar quanto com o cortisol plasmático indicam o contrário. Encontramos ainda nos pacientes depressivos com EP uma correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após prednisolona e a gravidade da impulsividade, indicando que nestes pacientes quanto maior os níveis de cortisol maior a gravidade da impulsividade. Já nos pacientes depressivos sem EP, após a espironolactona encontramos uma correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar na $AUC_{0-30'-60'}$ e os sintomas de impulsividade. Nos pacientes depressivos sem EP encontramos também uma correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após a espironolactona e os sintomas de ansiedade. Neste sentido, os achados de Veenburg et al. (2009) demonstram níveis de cortisol maior em pacientes depressivos com sintomas ansiosos. Ademais, neste estudo os autores avaliaram vários fatores entre eles a gravidade dos sintomas, a cronicidade da doença e a história de traumas na infância e não encontraram associação destes fatores com atividade do eixo HPA exceto a ansiedade, a qual tendeu a estar associada com uma maior resposta do cortisol ao acordar (Veenburg et al., 2009). Encontramos ainda nos pacientes sem EP correlações positivas entre os níveis de cortisol salivar da $AUC_{0-30'-60'}$ após prednisolona e os sintomas depressivos e de desesperança, o que indica que nestes pacientes quanto maior os níveis de cortisol, maior a gravidade dos sintomas depressivos e de desesperança. Esses achados são complementares as correlações encontradas nestes pacientes em relação ao DHEA-S, que indicam que quanto menor os níveis de DHEA-S maior a gravidade dos sintomas depressivos.

Com relação à avaliação da CAR e do RC entre os pacientes depressivos com e sem EP, não encontramos diferenças significativas nos níveis basais de cortisol salivar (após placebo) e após os desafios com fludrocortisona, prednisolona dexametasona e espironolactona entre os grupos. Também não encontramos diferenças entre os pacientes depressivos com sem EP nas medidas complementares de avaliação da CAR e do RC quando avaliado os níveis de cortisol salivar basal e após os desafios. Semelhante aos nossos achados, Hardeveld et al. (2014) avaliaram pacientes depressivos em remissão e embora estes autores tenham encontrado aumento da CAR nos pacientes que apresentaram recorrência do quadro depressivo, não encontraram relação entre o aumento da CAR e traumas na infância (Hardeveld et al., 2014). O estudo de Smeets et al. (2007) também não encontrou diferenças na CAR entre mulheres que sofreram ou não abuso sexual na infância (Smeets et al., 2007; Hardeveld et al., 2014). Já Gonzalez et al. (2009) encontraram níveis maiores de CAR em puérperas que tinham história prévia de EP, porém tanto as mulheres com EP quanto sem EP apresentaram declínio dos níveis de cortisol salivar a tarde e a noite (Gonzalez et al., 2009). Kumari et al. (2013) também encontraram aumento da CAR em indivíduos que foram separados das mães na infância, enquanto que os achados de Meinlschmidt e Heim (2005) indicam diminuição da CAR em indivíduos que sofreram perdas precoces na infância (Meinlschmidt e Heim, 2005; Kumari et al., 2013).

Contudo, quando analisado separadamente, encontramos nos pacientes depressivos com EP uma correlação positiva entre o CARi% após dexametasona e os sintomas de ansiedade e uma correlação negativa entre a RCr% após dexametasona e os sintomas ansiosos, sugerindo assim que nestes pacientes depressivos quanto maior o incremento relativo da CAR e quanto menor a redução relativa do RC, maior a gravidade dos sintomas ansiosos. Encontramos também nos pacientes depressivos com EP uma correlação negativa entre a RCr% após a prednisolona e os escores de impulsividade e nos pacientes depressivos sem EP uma correlação positiva entre o CARi% após espironolactona e os sintomas de impulsividade. Por fim, encontramos ainda nos pacientes depressivos com EP uma correlação positiva entre a RCr% após espironolactona e os sintomas depressivos e nos pacientes depressivos sem EP uma correlação negativa entre a RCr% após espironolactona e os sintomas de desesperança.

5.3. Limitações do estudo

Ao analisar os resultados do presente estudo, é importante que algumas limitações sejam consideradas. Primeiramente, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno,

especialmente no grupo de pacientes deprimidos sem EP. Em se tratando de questão tão complexa como o estresse precoce que foi abordado pelo nosso estudo, uma amostra com um número maior de participantes seria indicada para fornecer maior segurança para uma posterior generalização dos dados. A segunda limitação está relacionada com a própria complexidade que envolve a conceitualização do estresse precoce. É importante ressaltar que o conceito de estresse precoce é amplo e complexo, em virtude disso, as pesquisas atuais utilizam conceituações e instrumentos diversificados sobre o tema. A investigação de eventos traumáticos na infância e adolescência no nosso estudo foi realizada através da aplicação do CTQ que avalia 5 subtipos de trauma: abuso emocional, físico e sexual; negligência emocional e física (Bernstein et al., 2003). Este instrumento é padrão ouro, apresenta alta confiabilidade teste e re-teste e é considerado uma referência conceituada na literatura nacional e internacional para a investigação de estresse precoce (Wright et al., 2001; Grover et al., 2007; Sfoglia et al., 2008). Segundo as revisões sistemáticas de Martins et al. (2011) e Carr et al. (2013), apesar da grande diversidade de instrumentos para avaliar o estresse precoce, a maioria dos estudos publicados na última década nesta área têm utilizado o CTQ. No entanto, existem muitos outros instrumentos, alguns dos quais incluem outras formas de EP, como perda parental, doença mental dos cuidadores, situação econômica familiar precária, violência doméstica, ou divórcio dos pais, que não foram avaliadas, portanto, no nosso estudo (Parker et al., 1979; Straus et al., 1979; Fink et al., 1995; Straus et al., 1998; Bremner et al., 2000; Schwartz et al., 2005).

Outra importante limitação deste campo de estudo diz respeito à coleta dos dados referente às experiências de estresse precoce, uma vez que na maioria dos estudos estes dados são coletados através de questionários de auto-relatos retrospectivos, como o CTQ, utilizado em nosso estudo. Dessa forma, avaliação do EP através desses questionários depende da memória dos sujeitos sobre os eventos traumáticos ocorridos na infância ou adolescência, podendo estar sujeito a simples esquecimentos e vieses devido ao estado de humor do paciente. Além disso, muitos pacientes podem subestimar a frequência/intensidade dos acontecimentos, bem como de fantasiarem e confabularem sobre tais eventos. Ainda outra limitação do nosso estudo nesta área, é que o CTQ não permite a distinção do momento em que o trauma ocorreu, a proximidade com o agressor e a frequência do estresse precoce. Segundo alguns autores, as vivências de abusos e negligências ocorridas nos primeiros anos de vida são particularmente mais prejudiciais à saúde mental do que as ocorridas em outras fases (Manly et al., 2001; Hildyard e Wolfe, 2002). Outro importante fator a ser considerado é o grau de proximidade com o agressor, ou seja, a relação que a vítima tinha com o abusador.

Segundo os achados do estudo de Pompili et al. (2009), vítimas de abusos realizados por familiares tinham mais chance de risco de suicídio (Pompili et al., 2009).

Ainda com relações as limitações do estudo na avaliação clínica, embora no nosso estudo tenhamos utilizado o MINI-Plus que permite a avaliação do subtipo depressivo, este instrumento não é específico para este tipo de investigação e permite apenas caracterizar o quadro depressivo em melancólico e não melancólico. Uma vez que a nossa amostra foi constituída principalmente por pacientes depressivos não-melancólicos com características clínicas associadas ao subtipo atípico, seria necessário a avaliação destes pacientes com um instrumento mais apropriado para a investigação de depressão atípica. Por fim, deve-se levar em consideração que foram incluídos no nosso estudo apenas pacientes depressivos com depressão moderada e grave, o que pode ter influenciado nos nossos achados da avaliação clínica entre pacientes com e sem EP.

Uma sétima limitação que deve ser levada em consideração do nosso estudo diz respeito à duração do protocolo de coleta endócrina, para que todos os desafios fossem completados o protocolo durava aproximadamente 3 semanas, o que fez com que principalmente os pacientes desistissem no meio do estudo. Conforme descrito na metodologia, 75 sujeitos participaram da avaliação endócrina, porém apenas 52 completaram todos os desafios, sendo que como pode ser observado na metodologia esse número foi diminuindo conforme os desafios foram sendo feitos. Como a espironolactona foi o último fármaco a ser testado, dos 75 sujeitos iniciais, apenas 54 deles completaram o desafio com espironolactona. Tanto o não interesse em participar quanto as desistências após o início da pesquisa, deram-se pelos mais variados motivos, dentre eles a própria desmotivação devido à gravidade da doença e em alguns casos o protocolo de coletas teve que ser interrompido devido à piora intensa do quadro depressivo do paciente, requerendo por vezes até internação, o que inviabilizava as coletas. Além disso, outra dificuldade que surgiu durante o nosso estudo diz respeito às coletas sanguíneas, pois alguns sujeitos aceitaram participar apenas das coletas salivares do nosso estudo. Ainda com relação às coletas sanguíneas uma limitação importante do nosso estudo foi o fato de que realizamos apenas uma única medida, ao passo que as coletas salivares, exatamente pela facilidade que elas oferecem, puderam ser realizadas em vários momentos, o que reflete melhor o padrão de funcionamento do eixo HPA. Embora as coletas salivares apresentem algumas vantagens devido a sua facilidade de coleta, por outro a falta de supervisão direta do pesquisador no momento da coleta pode gerar alguns vieses, o que pode refletir principalmente nas medidas de avaliação da CAR e do RC (Stalder et al., 2016). Dessa forma, para diminuir esses vieses no nosso estudo buscamos estabelecer bons

vínculos com os sujeitos avaliados, a fim de aumentar a aderência. Explicamos cuidadosamente o protocolo de coletas, e para garantir a confiabilidade das coletas foram entregues junto com os kits de coletas, folhas de instruções e de registro dos horários das coletas e se houve algum fator estressor não habitual que pudesse gerar alteração nas medidas biológicas.

Outro fator de confusão potencial de nosso estudo em relação às coletas endócrinas foi o fato de que nós não caracterizamos a nossa amostra em relação ao número de episódios depressivos anteriores e a presença ou não de sintomas psicóticos. Nós também não determinamos entre as mulheres participantes do nosso estudo a fase do ciclo menstrual, o que pode influenciar nos nossos resultados biológicos (Freeman et al., 2000; Gervasoni et al., 2004; Contreras et al., 2007; Owashi et al., 2008). Além disso, todos os pacientes do nosso estudo estavam em uso de medicações psicotrópicas, o que também pode afetar os nossos resultados. Embora, caiba ressaltar que, no entanto, alguns estudos como o estudo de Kunzel et al. (2003) e Kunugi et al. (2006) venham demonstrando que o uso ou não de antidepressivos, bem como o tipo e o número de medicações utilizadas não afetam a resposta do eixo HPA ao teste da Dex/CRH (Kunzel et al., 2003; Kunugi et al., 2006).

Por fim, outra limitação muito importante do nosso estudo é que nos avaliamos a resposta do eixo HPA frente aos desafios da dexametasona e da fludrocortisona e assumimos que a supressão observada no eixo HPA após a dexametasona foi predominantemente devido à ligação desta aos receptores GR, enquanto que a supressão do eixo após a fludrocortisona foi predominantemente devido à ligação desta aos receptores MR. No entanto, tanto a dexametasona pode se ligar também aos MR, quanto a fludrocortisona pode ligar-se também aos GR. Na verdade é possível que o efeito da fludrocortisona se deva em parte a ação que ela exerce sobre os GR, enquanto que o efeito da dexametasona também se deva a sua atuação nos MR (Grossmann et al., 2004; Baes et al., 2014). Além disso, embora a espironolactona se ligue principalmente aos MR, ela também apresentam uma baixa afinidade pelos GR e pode afetar também os receptores de progesterona (Schane e Potts, 1978; Rogerson et al., 2003).

6 - CONCLUSÕES

A depressão é uma doença crônica, recorrente e de longa duração. Além disso, está associada a altas taxas de incapacitação, inúmeros prejuízos financeiros e pessoais e os tratamentos atualmente disponíveis tem eficiência limitada para estes pacientes. Portanto, é importante que possamos compreender melhor os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia dos transtornos depressivos e o papel do estresse precoce nestes transtornos através de estudos neurobiológicos.

Nesse sentido, nossos dados indicam que os pacientes depressivos apresentam níveis basais menores de cortisol salivar, de prolactina e de DHEA-S e níveis maiores no índice de relação cortisol/DHEA-S. Porém, não foram encontradas diferenças nos níveis basais de ACTH e de cortisol plasmático. Nossos achados também não indicam diferenças na CAR e no RC entre pacientes depressivos e controles.

Além disso, quando avaliado a resposta do eixo HPA frente aos agonistas e antagonistas GR e MR, encontramos nos pacientes depressivos níveis menores de ACTH e de DHEA-S após a dexametasona e a fludrocortisona. Encontramos também uma tendência destes pacientes apresentarem níveis menores de cortisol salivar após a fludrocortisona. Após o desafio da espironolactona encontramos níveis menores de ACTH, de cortisol salivar e de DHEA-S e níveis maiores no índice cortisol/DHEA-S nos pacientes depressivos. Os pacientes depressivos apresentaram também níveis menores de DHEA-S após a prednisolona, no entanto não foram encontradas diferenças entre os grupos nos demais hormônios avaliados após a prednisolona. Também não encontramos diferenças no cortisol plasmático e na prolactina após os desafios entre os pacientes depressivos e os controles saudáveis.

Com relação à avaliação da influência do estresse precoce nas medidas hormonais, encontramos uma tendência dos pacientes com estresse precoce apresentarem níveis basais menores de prolactina e níveis menores de prolactina após a fludrocortisona, a prednisolona, a dexametasona e a espironolactona do que os pacientes sem estresse precoce. No entanto, não foram encontradas diferenças entre os grupos nas demais medidas hormonais basais e após os desafios avaliadas neste estudo.

Dessa forma, com base nos resultados apresentados, nossos achados fornecem evidências de que existem diversas alterações nas medidas hormonais relacionadas ao funcionamento do eixo HPA e de seus receptores GR e MR nos pacientes depressivos, associado à hipocortisolemia e um aumento do *feedback* inibitório mediado pelos GR e MR nestes pacientes. Além disso, embora nossos resultados sugiram o envolvimento da prolactina no desenvolvimento de quadros depressivos com estresse precoce, mais estudos com amostras maiores são necessários para que possamos elucidar melhor também a importância dos

demais hormônios do eixo HPA e dos seus receptores em quadros depressivos com estresse precoce.

7 - REFERÊNCIAS

Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23:465-475.

Afifi TO, Enns MW, Cox BJ, Asmundson GJ, Stein MB, Sareen J. Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts Associated with adverse childhood experiences. *American Journal Public Health*. 2008; 98(5): 946-52.

Ahrens T, Deuschle M, Krumm B, Van Der Pompe G, Den Boer JA, Lederbogen F. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosom Med*. 2008; 70(4): 461-77.

Alhaj HA, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*. 2006; 188:541-551.

Al-Hamzawi AO, Bruffaerts R, Bromet EJ, AlKhafaji AM, Kessler RC. The Epidemiology of Major Depressive Episode in the Iraqi General Population. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0131937.

Almeida SS, Zanatta DP, Fabiana RFF. Imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica. *Estudos de Psicologia*. 2012; 17(1): 153-160.

Al-Shammari SA, Al-Subaie A. Prevalence and correlates of depression among Saudi elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14(9): 739-47.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Br Psiqu*. 2000; 22(3): 106-15.

Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2003; 27: 3-18.

Antonićević IA. Depressive disorders - is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinol*. 2006; 31: 1-15.

APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

Arana G, Baldessarini R, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42:1192-204.

Arlt W, Justl HG, Callies F, *et al*. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in Young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1928-34.

Arnold BA, Blasey CM, Hunkeler EM, Lee J, Hayward C. Does Gender moderate the relationship between childhood maltreatment and adult depression? *Child Maltreatment*. 2011; 16(3): 175-183.

Arrata CM, Langhinrichsen-Rohling J, Bowers D, O'Brien N. Differential correlates of multitype maltreatment among urban youth. *Journal of Child Abuse & Neglect*. 2007; 31: 393-415.

Asberg M, Montgomery S, Perris C, Schalling D, Sedwall G. The CPRS: development and application of a Psychiatric rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1978; (Suppl 271): 5-27.

Assies JI, Visser NA, Nicolson TA, Eggelte EM, Wekking J, Huyser R, Lieveise AH, Schene. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res*. 2004; 128:117-122.

Ay-Woan P, Sarah CP, Lyinn C, *et al*. Quality of life in depression: predictive models. *Quality of life Research*. 2006; 15(1): 39-48.

Babb JA, Carini LM, Spears SL, Nephew BC. Transgenerational effects of social stress on social behavior, corticosterone, oxytocin, and prolactin in rats. *Hormones and Behavior*. 2014; 65:386-393.

Baes CVW, Tofoli SMC, Martins, CMS, Juruena, MF. 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*. 2012; 24: 4-15.

Baes CVW, Martins CMS, Tofoli SMC, Juruena MF. Early life stress in depressive patients: HPA axis response to GR and MR agonist. *Front Psychiatry*. 2014; 5:1-12.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004; 161(12):2163-2177.

Ballard PL, Carter JP, Graham BS, Baxter JD. A radioreceptor assay for evaluation of the plasma glucocorticoid activity of natural and synthetic steroids in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 41(2): 290-304.

Barbosa LP, Quevedo L, Silva GDG, Jansen K, Pinheiro RT, Branco J, Lara D, Oses J, Silva RA. Childhood trauma and suicide risk in a sample of young individuals aged 14-35 years in southern Brazil. *Journal of Child Abuse & Neglect*. 2014; 38(7):1191-1196.

Bares CB. Gender, Depressive Symptoms and Daily Cigarette Use. *J Dual Diagn*. 2014; 10(4): 187-196.

Barrett-Connor E, Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(1): 59-64.

Barret-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: The Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47:685-91.

- Batista TA, Baes, CVW, Juruena MF. Efficacy of psychoeducation in bipolar patients: systematic review of randomized trials. *Psychology & Neuroscience* 2011; 4(3): 409 - 416.
- Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1974; 42(6):861-865.
- Beck A T, Epstein N, Brown G, Steer R A. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988a; (56): 893-897.
- Beck A T, Steer R A, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol* 1988b; (44): 499-505.
- Beck AT, Brown G, Berchick RJ, Stewart BL, Steer RA. Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*. 1990; (147):190-195.
- Beck A T, Steer R A, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*.1996; 67: 588-597.
- Benetti F, Andrade de Araujo P, Luiz Sanvitto G, Lucion AB. Effects of neonatal novelty exposure on sexual behavior, fear, and stress-response in adult rats. *Dev. Psychobiol*. 2007; 49:258-264.
- Berglund KJ, Balldin J, Berggren U, Gerdner A, Fahlke C. Childhood maltreatment affects the serotonergic system in male alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37(5):757-62.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, *et al*. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994; 151(8):1132-6.
- Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L. Validity of the childhood trauma questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(3):340-8.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zube W. Development and validation of a brief screening version of the childhood trauma questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003; 27(2): 169-90.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, De Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011;12:70-75.
- Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1890-1891.
- Blazer DG. Controversies in community-based psychiatric epidemiology: let the data speak for themselves. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(3):227-8.

Bob P, Fedor-Freybergh P, Jasova D, Bizik G, Susta M, Pavlat J, *et al.* Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. *Med Sci Monit.* 2008; 14(10):CR499-504.

Borges Neto JB. Os Neurotransmissores. In: Fiks JP, Mello MF de. *Transtorno de Estresse pós-traumático: violência, medo e trauma no Brasil.* São Paulo: Atheneu; 2011; p. 49-64.

Bremner D, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry.* 1999; 156(11):1787-95.

Bremner D, Vermetten E, Mazure CM. Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the early trauma inventory. *Depress Anxiety.* 2000; 12: 1-12.

Bremner D. Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003; 12:271-292.

Brietzke E, Sant'anna MK, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Bucker J, Zugman A, Mansur RB, Bressan RA. Impact of childhood stress on psychopathology. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2012; 34: 480-488.

Broadhead WE, Blazer DG, George LK, *et al.* Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *The Journal of the American Medical Association.* 1990; 264: 2524-2528.

Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJG, Huyser J, Endert E, Zuketto C, Schene AH, Tijssen JGP, Van Dyck R, Wiersinga WM, Fliers E. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *European Journal of Endocrinology.* 2005; 152(2):185-191.

Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1999;38(12): 1490-1496.

Brown ES, Varghese FP, Mcewen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry.* 2004; 55:1-9.

Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, *et al.* Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(15): 8856-61.

Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90, 3106-3114.

Buckley TM, Mullen BC, Schatzberg, AF. The acute effects of a mineralocorticoid receptor (MR) agonist on nocturnal hypothalamic-adrenal-pituitary (HPA) axis activity in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32:859-864.

Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.

Cardounel A, Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999; 222(2):145-149.

Carini LM, Nephew BC. Effects of early life social stress on endocrinology, maternal behavior, and lactation in rats. *Horm. Behav.* 2013; 64:634-641.

Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH. Decreased Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biol Psychiatry.* 2007; 62(10):1080-1087.

Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry.* 2009a; 66:69-75.

Carpenter LL, Ross NS, Tyrka AR, *et al.* Dex/CRH test cortisol response in outpatients with major depression and matched healthy controls. *Psychoneuroendocrinology.* 2009b; 34:1208-13.

Carr CP, Martins CMS, Stingel AM, Lemgruber VB, Jurueña MF. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 2013; 201: 1007-1020.

Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1976; 33(9):1051-8.

Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007; (433):90-103.

Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clinical Endocrin Metabol.* 1999; 84(3): 878-882.

Castro M, Moreira A. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46: 97-105.

Castro M, Moreira A. Cortisol Salivar na Avaliação do Eixo HHA. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(4): 358-67.

Chachamovich E, Stefanello S, Botega N, Turecki G. Quais são os recentes achados clínicos sobre a associação entre depressão e suicídio? *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2009; 31(Suppl1):S18-25.

Chen Y, Brunson KL, Adelmann G, *et al.* Hippocampal corticotropin releasing hormone: pre- and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience*. 2004; 126(3): 533-40.

Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267(9): 1244-1252. Erratum in: *JAMA*. 1992; 268(2): 200.

Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, Eskandari F, Mistry S, Torvik S, Sonbolian N, Reynolds JC, Blackman MR, Gold PW, Martinez PE; P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) Study Group. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. *PLoS One*. 2012; 7(1): 28912.

Cohen M, Davies P. Drug therapy and hyperprolactinaemia. *Adv Drug Reaction. Bull*. 1998; 190:723-726.

Cohen P, Brown J, Smailes E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. *Development and Psychopathology*. 2001; 13:981-99.

Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord*. 2007; 100:65-73.

Cort, NA, Gamble SA, Smith PN, Chaudron LH, Lu, He H, Talbot NL. Predictors of Treatment Outcomes Among Depressed Women With Childhood Sexual Abuse Histories. *Depression and Anxiety*. 2012; 29(6):479-486.

Cortez CM, Silva D. O estresse e suas implicações psiquiátricas. *Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal*. 2003; 97(3):27-37.

Coryell W. The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; S(433):31-36.

Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo, 2001.

Dallman MF, Levin N, Cascio CS, *et al.* Pharmacological evidence that the inhibition of diurnal adrenocorticotropin secretion by corticosteroids is mediated via type I corticosterone-preferring receptors. *Endocrinology*. 1989; 124:2844-50.

Dallman MF. Moments in time--the neonatal rat hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 2000; 141: 1590-1592.

Dancey CP, Reidy J. (trad. L.Viali). Estatística sem matemática para psicologia. In: *Análise de correlação: o r de Pearson*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. cap. 5.

Danese A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Polanczvk G, Pariante CM, Poulton R, Caspi A. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163(12): 1135-43.

de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19:269-301.

de Rezende MG, Garcia-Leal C, de Figueiredo FP, Cavalli Rde C, Spanghero MS, Barbieri MA, Bettiol H, de Castro M, Del-Ben CM.. Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women. *J Affect Disord.* 2016; 193: 249-56.

de Winter RF, van Hemert AM, DeRijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, Goekoop JG. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(1):140-147.

Depression Rating Scale Standardization Team (DRSST). GRID-HAMD-17, GRID-HAMD-21: Structured Interview Guide. San Diego, International Society for CNS Drug Development, 2003.

Deslandes SF, Gomes R, Silva CP. Caracterização dos casos de violência doméstica contra mulher atendidos em hospitais públicos do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública.* 2000; 16(1):129-37.

Diemen L, Szobot CM, Kessler F, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiat.* 2007; 29(2):153-6.

Dinan TG, O'Brien S, Lavelle E, Scott LV. Further neuroendocrine evidence of enhanced vasopressin V3 receptor responses in melancholic depression. *Psychol Med.* 2004;34(1):169-172.

Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr. Rev.* 2000; 21:292-312.

Douglas MK, Porter JR. The effect of childhood trauma on pharmacological treatment response in depressed inpatients. *Psychiatry Research.* 2012. 200:1058-1061.

Duggan C, Sham P, Minne C, Lee A, Murray R. Family history as a predictor of poor long-term outcome in depression. *British J Psychiatry.* 1998; 173:527-530.

Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey PE, Diep TS, Correa H, Macher JP. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000; 24(2):207-25.

Duval F, Mokrani MC, Correa H, Bailey P, Valdebenito M, Monreal J, Crocq MA, Macher JP. Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to d-fenfluramine in major depressed patients: implications for pathogenesis of suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology.* 2001; 26:521-537.

Dziedzicka-Wasylewska M. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacological Reports.* 2013; 65:1640-1646.

Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. 2001; *Life Sci* 68:2093-2103.

Elder G, Wetherell MA, Barclay NL, Ellis JG. The cortisol awakening response e Applications and implications for sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*. 2014; 18: 215e224.

Elias LLK, Castro M. Controle Neuroendócrino do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M de. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Ribeirão Preto: Guanabara Koogan; 2005. p.171-191.

Essex MJ, Klein MH, Cho E, Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(8): 776-84.

Faravelli C, Amedei SG, Rotella F, Faravelli L, Palla A, Consoli G, dell'Osso MC. Childhood traumata, Dexamethasone Suppression Test and psychiatric symptoms: a trans-diagnostic approach. *Psychological Medicine*. 2010; 40: 2037-48.

Faron-Górecka A, Kuoemider M, Solich J, Kolasa M, Szafran K, Zurawek D, Pabian P, Fava GA, Savron G, Grandi S, *et al*. Cognitive--behavioral management of drug - resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58:278-82.

Fava M. Diagnosis and definition of treatment resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53:649-59.

Fava G, Park SK, N Sonino N. Treatment of recurrent depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006; 6(11): 1735-40.

Fergusson DM, Swain-Campbell NR, Horwood LJ. Does sexual violence contribute to elevated rates of anxiety and depression in females? *Psychol Med*. 2002; 32(6):991-6.

Fink L, Bernstein DP, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M. Initial reability and validity of the childhood trauma interview. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1329-1335.

Finkelhor D, Ormod R, Turner H, Holt M. Pathways to Poly-Victimization. *Child Maltreatment*. 2009; 14(4): 316-329.

Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, *et al*. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009; 31(I): S7-17.

Franci CR. Estresse: Processos Adaptativos e Não-adaptativos. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M de. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Ribeirão Preto: Guanabara Koogan; 2005; p. 210-223.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, *et al*. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000; 80:1523-631.

Friedman S, Smith L, Fogel D, Paradis C, Viswanathan R, Ackerman R, Trappier B. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *J Anxiety Disord.* 2002; 16(3): 259-72.

Friedman ES, Davis LL, Zisook S, Wisniewski SR, Trivedi MH, Fava M, Rush AJ. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: Results from the CO-MED trial. *European Neuropsychopharmacology.* 2012; 22(3):183-199.

Gabryelewicz T, Styczynska M, Pfeffer A, Wasiak B, Barczak A, Luczywek E, Androsiuk W, Barcikowska M. Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment-MADRS factor analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004; 19(12):1168-72.

Galard R, Catalán R, Castellanos JM, Gallart JM. Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry.* 2002; 51:463-468.

Gaynes B. Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77(Suppl 1): 4-8.

Gazalle FK, Lima MS, Tavares BK, Hallal PC. Sintomas depressivos e fatores associados em população idosa do Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública.* 2004; 38(3): 365-371.

Gervasoni N, Bertschy G, Osiek C *et al.* Cortisol response to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res.* 2004; 38:553-557.

Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 49: 187-206.

Glezer A, Paraiba D, Carvalho. O papel da prolactina no lúpus eritematoso sistêmico: onde estamos. *Ver Bras Reumatol.* 2009; 49(2): 153-163.

Gold P W, Goodwin F K, Chrousos G P. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med.* 1988; (319): 413-420.

Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 111(1): 22-34.

Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(3):254-75.

Gold PW, Wong M-L, Goldstein DS, Gold HK, Ronsaville DS, Esler M, Alesci S, Masood A, Licinio J, Geraciotti Jr, TD, Perini G, DeBellis MD, Holmes C, Vgontzas AN, Charney DS, Chrousos GP, McCann SM, Kling MA. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(23):8303-8308.

Gonzalez A, Jenkins JM, Steiner M, Fleming AS. The relation between early life adversity, cortisol awakening response and diurnal salivary cortisol levels in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34: 76-86.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2a ed. New York: Oxford University Press; 1990.

Goodyer IM, Herbert J, Altham PM, Pearson J, Secher SM, Shiers HM. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychol. Med*. 1996; 26(2):245-256.

Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br. J. Psychiatry*. 2000; 177:499-504.

Goodyer IM, Park RJ, Herbert J. Psychosocial and endocrine features of chronic first-episode major depression in 8-16 year olds. *Biol. Psychiatry*. 2001; 50(5):351-357.

Gorenstein C, Moreno R. *Escala de Avaliação de Depressão*. São Paulo, SP: Casa Leitura Médica. 2011.

Gorenstein C, Wang Y-P, Argimon IL, Werlang BSG. *Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II*. Beck AT, Steer RA, Brown GK, editors. São Paulo: Editora Casa do Psicólogo. 2011.

Graeff FG. Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29S(I):S3-6.

Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(2): 249-55.

Grassi-Oliveira RG, Cogo-Moreira H, Salum GA, Brietzke E, Viola TW, Manfro GG, Kristensen CH, Aeteche AX. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e87118.

Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychopathology in the national comorbidity survey replication (NCS-R) I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(2): 113.

Grossmann C, Scholz T, Rochel M, Bumke-Vogt C, Oelkers W, Pfeiffer AFH, Diederich S, Bahr V. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151(3): 397-406.

Grover KE, Carpenter LL, Price LH, Gagne GG, Mello AF, Mello MF, Tyrka AR. The relationship between childhood abuse and adult personality disorder symptoms. *J Pers Disord*. 2007; 21(4): 442-7.

Hamilton M. Rating Scale for Depression. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1960; 23:56-62.

Hardeveld F, Spijker J, Vreeburg SA, Graaf RD, Hendriks SM, Licht CM, Nolen WA, Penninx BW, Beekman AT. Increased cortisol awakening response was associated with time to recurrence of major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 50: 62-71.

Hatonen T, Forsblom S, Kieseppä T, Longvist, J, Partonen T. Circadian phenotype in patients with the comorbid alcohol use and bipolar disorders. *Alcohol and Alcoholism*. 2008; 43:564-568.

Hecht DB, Hansen DJ. The environment of child maltreatment: contextual factors and the development of psychopathology. *Aggression and Violent behavior*. 2001; 6:433-57.

Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 1023-39.

Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA*. 2000; 284(5):592-7.

Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:398-405.

Hellhammer DH, Wust S, Kudielka, BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34:163-171.

Henriksson MM, Aro HM, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Isometsa ET, Kuoppasalmi KI, Lönnqvist JK. Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(6): 935-40.

Henrique-Araújo R, Osório FL, Ribeiro MG, Monteiro IS, Williams JBW, Kalali A, Crippa JA, de Oliveira IR. 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. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2014. 11 (7-8):10-18.

Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychological Medicine*. 2013; 43: 449-469.

Herman JP, Patel PD, Akil H, Watson S. Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat. *Mol Endocrinol*. 1989; 3: 1886-94.

Heuser I, Yassouridis A, *et al*. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 1994; 28 : 341-356.

Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, Holsboer F. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25:513-8.

- Hildyard KL, Wolfe DA. Child neglect: developmental issues and outcomes. *Journal of Child Abuse & Neglect*. 2002; 26: 679-695.
- Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014; 169 S(1):12-16.
- Holovits Z, Gerevich J, Palinkas BA. The effect of child abuse and neglect on the later appearance of substance abuse. *Psychiatr Hung*. 2009; 24(3): 185-92.
- Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research*. 1999; 33: 181-214.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23(5):477-501.
- Horn M, Potvin S, Allaire JF, Côté G, Gobbi G, Benkirane K, Vachon J, Dumais A. Male inmate profiles and their biological correlates. *Can J Psychiatry*. 2014; 59(8):441-9.
- Horstmann S, Dose T, Lucae S, Kloiber S, Menke A, Hennings J, Spieler D, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(2): 238-248.
- Hovens JGFM, Wiersma JE, Giltay EJ, Van Os Oppen P, Spinhoven P, Penninx BWJH, Hufford MR. Alcohol and suicidal behavior. *Clinical Psychology Review*. 2001; 21, 797-811.
- Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, *et al*. Development and reliability of the HAM-D/MADRS Interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*. 2006; 145(1):21-37.
- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012; 63(5):435-43.
- Jarcho MR, Slavich GM, Tylova-Stein H, Wolkowitz OM, Burke HM. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biol Psychol*. 2013; 93: 150-8.
- Joca SRL, Padovan CM, Guimarães FS. Estresse, depressão e hipocampo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003; 25(2):46-51.
- Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *J Affect Disord*. 2009; 116:117-120.
- Juruena MF, Pires ML, Calil HM. Moclobemide effects on prolactin plasma levels in healthy individuals: the hormonal increase induced by a single dose is maintained during a 4-week period of drug intake. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12(6):317-21.
- Juruena MF. Terapia cognitiva: abordagem para o transtorno afetivo bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2001; 28(6): 322-330.

Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatria*. 2004; 26:189-201.

Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 189(2):225-35.

Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2007; 29(Suppl I): S19-26.

Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: Prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *British J Psychiatry*. 2009; 194(4):342-9.

Juruena MF, Sena EP, Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2010a; 2:205-211.

Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, *et al*. The prednisolone suppression test in depression: dose-response and changes with antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2010b; 35:1485-91.

Juruena MF, Calil HM, Fleck MP, Del porto JA. Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for ICD-11. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011; 33S (I): 48-58.

Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, *et al*. The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2013; 27 (12):1169-79.

Juruena MF, Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression *Epilepsy & Behavior*. 2014; 38: 148–159.

Juruena MF; Baes CVW, Menezes IC, Graeff FG. Early life stress in depressive patients: Role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Current Pharmaceutical Design*. 2015; 21 (11): 1369-78.

Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord*. 2005; 87(2-3):305-311.

Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, Padgett D, Regelson W. Antigluocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem*. 1994; 131(2):99-104.

Karishma KK, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *Eur J Neurosci*. 2002; 16:445-453.

Kedziora-Kornatowska K, Beszczyńska-Oleś R, Kornatowski T, Szadujkis-Szadurski L. The analysis of dehydroepiandrosterone sulphate concentration in elderly age women depending on coexisting disease states. *Adv Med Sci*. 2007; 52S(1):126-30.

Kendler KS, Sheth K, Gardner CO, Prescott CA. Childhood parental loss and risk of first-onset of major depression and alcohol dependence: the time-decay of risk and sex differences. *Psychol Med*. 2002; 32(7):1187-94.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289(23): 3095-105.

Kessler RC, Demler O, Frank RG, *et al*. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *The New England Journal of Medicine*. 2005a; 16: 2515-2523.

Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang OS. Trends in suicide ideation, plans, gestures and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA*. 2005b; 293(20):2487-95.

Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, *et al*. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*. 2010; 197: 378-385.

Kim S, Park Y-M. Serum Prolactin and Macroprolactin Levels among Outpatients with Major Depressive Disorder Following the Administration of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors: A Cross-Sectional Pilot Study. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e82749.

Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(4): 1852-7.

Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med*. 1999; 61: 154-162.

Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacology. Biol Psychiatry*. 2009; 33:889-894.

Klerman GL, Weissman MM. Increasing rates of depression. *JAMA*. 1989; 261(15): 2229-35.

Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, Siever LJ. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2004; 38: 503-511.

Kristensen CH, Aeteche AX. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. PLoS ONE. 2014; 9(1): e87118.

Kroboth PD, Amico JA, Stone RA, Folan M, Frye RF, Kroboth FJ, Bigos KL, Fabian TJ, Linares AM, Pollock BG, Hakala C. Influence of DHEA administration on 24-h cortisol concentrations. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23:96-99.

Kumari M, Head J, Bartley M, Stansfeld S, Kivimaki M. Maternal separation in childhood and diurnal cortisol patterns in mid-life: findings from the Whitehall II study. Psychological Medicine. 2013; 43: 633-643.

Kunugi H, Urushibara T, Nanko S. Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. J Psychiatr Res. 2004; 38:123-128.

Kunugi H, Ida I, Owashi T, *et al.* Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. Neuropsychopharmacology. 2006; 31:212-220.

Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, *et al.* Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric inpatients, measured by the Dex-CRH test. Neuropsychopharmacology. 2003; 28: 2169-78.

Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry. 1991; 52(Suppl): 28-34.

Kurita H, Maeshima H, Kida S, Matsuzaka H, Shimano T, Nakano Y, Baba H, Suzuki T, Arai H. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (S) levels in medicated patients with major depressive disorder compared with controls. J Affect Disord. 2013; 146(2):205-12.

Lajud N, Gonzalez-Zapian R, Roque A, Tinajero E, Valdez JJ, Clapp C, Torner L. Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood. Horm Behav. 2013; 64(5):781-9.

Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Molecular Psychiatry. 2012; 17: 1-8.

Lee S, Fung SC, Tsang A, Liu ZR, Huang YQ, He YL, Zhang MY, Shen YC, Nock MK, Kessler RC. Lifetime prevalence of suicide ideation, plan, and attempt in metropolitan China. Acta Psychiatr Scand. 2007; 116(6):429-37.

Lembke A, Gomez R, Tenakoon L, *et al.* The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary- adrenal activity in humans with psychotic major depression. Psychoneuroendocrinology. 2013; 38:115-21.

Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. Clinica Chimica Acta. 2004; 341:1 -15.

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, McElroy SL, *et al.* Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley foundation bipolar network. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 506-515.

Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry*. 2006; 60:84-92.

Levitan RD, Kaplan AS, Brown GM, Joffe RT, Levitt AJ, Vaccarino FJ, Kennedy SH. Low plasma cortisol in bulimia nervosa patients with reversed neurovegetative symptoms of depression. *Biol Psychiatry*. 1997; 41:366-368.

Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci*. 2002; 27:47-51.

Lewinshohn PM, Clarke GN, Hoberman HM. The coping with depression course: Review and future directions. *Canadian Journal Of Behavioural* 1989; 21(4): 470.

Lima IVM, Sougey EB, Vallada Filho HP. Genética dos transtornos afetivos. Versão Psiquiatria Clínica. 2004; 31:34-9.

Lindqvist D, Isaksson A, Träskman-Bendz L, Brundin L. Salivary cortisol and suicidal behavior - A follow-up study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33(8): 1061-8.

Lopes RP, Grassi-Oliveira R, Almeida LR, Stein LM, Luz C, Teixeira AL, Bauer ME. Neuroimmunoendocrine Interactions in Patients with Recurrent Major Depression, Increased Early Life Stress and Long-Standing Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Neuroimmunomodulation*. 2012; 19:33-42.

Luik AI, Direk N, Zuurbier LA ,Hofman A, Van Someren EJW ,Tiemeier H. Sleep and 24-h activity rhythms in relation to cortisol change after a very low-dose of dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 53:207-216.

Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, *et al.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6):434-45.

Malloy-Diniz LF, Mattos P, Leite WB, Abreu N, Coutinho G, Paula JJ de, Tavares H, Vasconcelos AG, Fuentes D. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *J Br Psiqu*. 2010; 59(2): 99-105.

Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009; 30:65-91.

Manly JT, Kim JE, Rogosch FA, Cicchetti D. Dimensions of child maltreatment and children's adjustment: contributions of developmental timing and subtype. *Dev Psychopathol*. 2001; 13(4): 759-82.

Marcolino JAM, Mathias LAST, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anestesiologia*. 2007; 57(1): 52-62.

Maripuu M, Wikgren M, Karling P, *et al.* Relative hypo- and hypercortisolism are both associated with depression and lower quality of life in bipolar disorder: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014; 9(6):e98682.

Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant Depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34:19-26.

Martins CMS, Tofoli SMC, Baes CVW, Juruena MF. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. *Psychology & Neuroscience*. 2011; 4(2): 219-27.

Martins CMS, Baes CVW, Tofoli SMC, Juruena MF. Emotional Abuse in Childhood is Differential Factor for the Development of Depression in Adults. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2014; 202(11): 774-82.

Mattos P. A Psiconeuroendocrinologia. In: Fiks JP, Mello MF de. *Transtorno de Estresse pós-traumático: violência, medo e trauma no Brasil*. São Paulo: Atheneu; 2011; p. 77-89.

Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the national comorbidity survey: classification, description and consequences. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 817-826.

McGirr A, Renaud J, Seguin M, Alda M, Benkelfat C, Lesage A, Turecki G. An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: a psychological autopsy study. *J Affect Disord*. 2007; 97(1-3):203-9.

McIntyre RS, Socznka JK, Mancini D, Lam C, Woldeyohannes HO, Moon S, Konarski JZ, Kennedy SH. The relationship between childhood abuse and suicidality in adult bipolar disorder. *Violence Vict*. 2008; 23(3): 361-72.

Meador-Woodruff JH, Mansour A, Bunzow JR, Van Tol HH, Watson SJ, Jr., Civelli O. Distribution of D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7625-7628.

Medley A, Sachs-Ericsson N. Predictors of parental physical abuse: the contribution of internalizing and externalizing disorders and childhood experiences of abuse. *J Affect Disord*. 2009; 113(3):244-54.

Meinlschmidt G, Heim C. Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 568-576.

Mello AF, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003; 25:231-38.

Mello AF, Juruena MF, Pariante CM *et al.* Depressão e estresse: existe um endofenótipo? *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29S(I):13-18.

Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009; 31(2):S41:8.

Mello MF, Mello AF, Ruiz JE, Fiks JP, Andreoli SB, *et al.* The Effect of Comorbid Depression and Sexual Abuse during Childhood on Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Sensitivity of Patients with Post-Traumatic Stress Disorder. *J Depress Anxiety*. 2013; S4: 004.

Menezes PR, Nascimento AF. Validade e confiabilidade das escalas de avaliação em Psiquiatria. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW. *Escalas de avaliação em Psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-editorial; 2000; 23-28.

Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol. Psychiatry*. 2000; 48(10):989-995.

Miniati M, Rucci P, Benvenuti A, Frank E, Battenfield J, Giorgi G, Cassano GB. Clinical characteristics and treatment outcome of depression in patients with and without a history of emotional and physical abuse. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44(5):302-309.

Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M, Dinges D. Sleep Deprivation Potentiates HPA Axis Stress Reactivity in Healthy Adults. *Health Psychology*. 2014; 33(11):1430-1434.

Minzenberg MJ, Grossman R, New AS, Mitropoulou V, Yehuda R, Goodman M, Reynolds DA, Silverman JM, Coccaro EF, Marcus S, Siever LJ. Blunted hormone responses to Ipsapirone are associated with trait impulsivity in personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(1):197-203.

Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, *et al.* The clinical features of bipolar depression: with matched major depressive disorder patients. *J Clin. Psychiatry*. 2001; 62:212-216.

Molnar BE, Berkman LF, Buka SL. Psychopathology, childhood sexual abuse and other childhood adversities: relative links to subsequent suicidal behaviour in the US. *Psychol Med*. 2001; 31(6):965-77.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389.

Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78:1360-1367.

Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin* 1998; 25:262-272.

Moser U, Wadsak W, Spindelegger C, Mitterhauser M, Mien LK, Bieglmayer C, Kletter K, Kasper S, Lanzenberger R. Hypothalamic serotonin-1A receptor binding measured by PET predicts the plasma level of dehydroepiandrosterone sulfate in healthy women. *Neurosci Lett*. 2010; 476(3):161-5.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, *et al.* Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007; 370(9590): 851-858.

Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002; 26:1235- 1243.

Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Research*. 2004; 127: 217-226.

Mulder RT, Porter RJ, Joyce PR. The prolactin response to fenfluramine in depression: effects of melancholia and baseline cortisol. *Journal of Psychopharmacology* 2003; 17(1) 97-102.

Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*. 1996; 1(4):336-42.

Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough Jr JP, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 2003; 100(24):14293-4296.

Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry*. 2004; 55:10-20.

Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Rush AJ. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007; 41(3-4):214-21.

Nordmark G, Bengtsson C, Larsson A, Karlsson F, Sturfelt G, Ronnblom L. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health-related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity*. 2005; 38:531-540.

Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *Plos Medicine*. 2012; 9(11): 1001349.

O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 2081-2090.

Oitzl MS, Reichardt HM, Joëls M, de Kloet ER. Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98: 12790-12795.

O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(10): 1589-1599.

Oliveira VM, Linardi RC, Azevedo AP. Cirurgia bariátrica: aspectos psicológicos e psiquiátricos. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2004; 31(4):199-201.

Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:1002-1004.

Oshima A, Yamashita S, Owashi T, *et al*. The differential ACTH responses to combined dexamethasone/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *J Psychiatr Res*. 2000;34:325-328.

Otte C, Jahn H, Yassouridis A, *et al*. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, inhibits pituitary-adrenal activity in humans after pre-treatment with metyrapone. *Life Sciences*. 2003; 73:1835-45.

Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, *et al*. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res*. 2010; 44:339-346.

Otte C, Wingenfeld K, Kuehl LK, Kaczmarczyk M, Richter S, Quante A, Regen F, Bajbouj M, Zimmermann-Viehoff F, Wiedemann K, Hinkelmann K. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40: 386-93.

Oviedo-Joekes E, Marchand K, Guh D, Marsh DC, Brissette S, Krausz M, Anis A, Schechter MT. History of reported sexual or physical abuse among long-term heroin users and their response to substitution treatment. *Addictive Behaviors*. 2011; 36: 55-60.

Owashi T, Otsubo T, Oshima A, Nakagome K, Higuchi T, Kamijima K. Longitudinal neuroendocrine changes assessed by dexamethasone/CRH and growth hormone releasing hormone tests in psychotic depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33:152-161.

Padovani RC, Williams LCA. Histórico de violência intrafamiliar em pacientes psiquiátricos. *Psicologia Ciência e Profissão*. 2008; 28(3):520-35.

Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 391-404.

Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Checkley SA, English J, Kerwin RW, *et al*. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(11):922-30.

Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol*. 2006;20:79-84.

- Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008; 31:464-8.
- Parker G, Tupling H, Brown LB. A parental bonding instrument. *British Journal of Medical Psychology.* 1979; 52: 1-10.
- Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 1195-1203.
- Parker G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; S(433):21-30.
- Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003; 43:60-66.
- Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev.* 1980; 1:392- 410.
- Paslakis G, Krumma B, Gilles M, Schweiger U, Heuser I, Inga Richter I, Deuschle M. Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: Comparison between 24-h cortisol profiles, the
- Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res.* 2000; 34: 383-92.
- Penninx BWJH. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(7): 983-989.
- Petros N, Opacka-Juffry J, Huber JH. Psychometric and neurobiological assessment of resilience in a non-clinical sample of adults. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(10):2099-108.
- Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, *et al.* Hypothalamuspituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry.* 2005; 57:336-342.
- Pintor L, Torres X, Navarro V, Martinez de Osaba MA, Matrai S, Gastó C. Corticotropin-releasing factor test in melancholic patients in depressed state versus recovery: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31(5):1027-1033.
- Pitchot W, Herrera C, Ansseau M. HPA Axis Dysfunction in Major Depression: Relationship to 5-HT_{1A} Receptor Activity. *Neuropsychobiology.* 2001; 44:74-77.
- Pompili M, Lliceto P, Innamorati M, Rihmer Z, Lester D, Akiskal HS, Girardi P, Ferracuti S, Tatarelli R. Suicide risk and personality traits in physically and/or sexually abused acute psychiatric inpatients: a preliminary study. *Psychol Rep.* 2009; 105(2): 554-68.
- Pompili M, Serafini G, Palermo M, Seretti ME, Stefani H, Angeletti G, Lester D, Amore M, Girardi P. Hypothalamic pituitary adrenal axis and prolactin abnormalities in suicidal behavior. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013; 12(7):954-70.

Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalehzan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(8):755-60.

Post RM Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1992; 149: 999-1010.

Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, *et al*. Role of childhood adversity in the development of medical co-morbidities associated with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 147: 288-294.

Posternak MA. Biological markers of atypical depression. *Harv Rev Psychiatr*. 2003; 11: 1-7.
 Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997; 61: 2539-2549.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer D. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28:916-31.

Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Dis*. 2002; 72: 209-26.

Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic risk factors in PTSD and depression. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 80.

Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003; 27:705- 709.

Reichlin S. Prolactin and growth hormone secretion in stress. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1988; 245:353-376.

Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, *et al*. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol*. 2000; 405:235-49.

Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(11):1618-29.

Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin - A hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol*. 1933; 105: 191-216.

Rocha NS, Fleck MP. Avaliação de qualidade de vida em adultos com doenças crônicas: o papel dos sintomas depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 32(2):119-124.

Rogerson FM, Yao YZ, Smith BJ, Dimopoulos N, Fuller PJ. Determinants of spironolactone binding specificity in the mineralocorticoid receptor. *J Mol Endocrinol* 2003; 31: 573-82.

Roozendaal B, McEwan BS, Chattarj S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10: 423-433.

Rozenthal M, Laks J, Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2004; 26:204-12.

Ruiz Roa SL, Elias PCL, Castro M, Moreira AC. The cortisol awakening response is blunted in patients with active Cushing's disease. *Europ J Endocrinology*. 2013; 168: 657-664.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:1905-17.

Safren SA, Gershuny BS, Marzol P, Otto MW, Pollack MH. History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2002; 190(7): 453-6.

Sagud M, Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Korsic M. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2002; 45:139- 143.

Salek FS, Bigos KL, Kroboth PD. The influence of hormones and pharmaceutical agents on DHEA and DHEA-S concentrations: a review of clinical studies. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42:247-66.

Saloma ACD, Moriyama TS, Coêlho BM, *et al*. Depressão na infância e na adolescência. In: Lacerda ALT de, Quarantini L de C, Miranda-Scippa AMA, Del Porto JA. *Depressão: do neurônio ao funcionamento social*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 49-65.

Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (Suppl 15):8-11.

Savitz JB, Van Der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders*. 2008; 10: 479-494.

Schane HP, Potts GO. Oral progestational activity of spironolactone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47: 691-4.

Schuetz EG, Brimer C and Schuetz JD. Environmental xenobiotics and the antihormones cyproterone acetate and spironolactone use the nuclear hormone pregnenolone X receptor to activate the CYP3A23 hormone response element. *Mol Pharmacol*. 1998; 54:1113-1117.

Schwartz AC, Bradley RL, Sexton M, Sherry A, Ressler KJ. Posttraumatic stress disorder among African Americans in an inner city mental health clinic. *Psychiatr Serv*. 2005; 56: 212-215.

Scott LVF, Cooney JSF, Dinan STG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health, *J. Affect. Disord*. 1999; 54:129-137.

Seganfredo ACG, Torres M, Salum GA, Blaya C, Acosta J, Eizirik C, Manfro GG. Gender differences in the associations between childhood trauma and parental bonding in panic disorder. *Rev Br Psiqu.* 2009; 31(4): 314-321.

Seok J, Lee K, Kim W, Lee S, Kang E, Ham B, Yang J, Chae J. Impact of early-life stress and resilience on patients with major depressive disorder. *Yonsei Med J.* 2012; 53(6): 1093-1098.

Severino GS, Fossati IAM, Padoin MJ, Gomes CM., Trevizan L, Sanvitto GL, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Lucion AB. Effects of neonatal handling on the behavior and prolactin stress response in male and female rats at various ages and estrous cycle phases of females. *Physiol. Behav.* 2004; 81:489-498.

Sfoggia A, Pacheco MA, Grassi-Oliveira R. History of childhood abuse and neglect and suicidal behavior at hospital admission. *Crisis.* 2008; 29(3): 154-158.

Shapero BG, Black SK, Liu RT, Klugman J, Bender RE, Abramson LY, Alloy LB. Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *J Clin Psychol.* 2013; 00: 1-15.

Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30:162-178.

Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, *et al.* The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59(suppl 20):22-33.

Sher L, Oquendo MA, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ. Combined dexamethasone suppression-corticotrophin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers. *J Affect Disord.* 2013; 151(3):1108-12.

Shin SH, Miler DP, Teicher MH. Exposure to childhood neglect and physical abuse and developmental trajectories of heavy episodic drinking from early adolescence into Young adulthood. *Drug and Alcohol Dependence.* 2013; 127: 31-38.

Simon R, Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, Belle GV, Kessler RC. Association between obesity and psychiatry disorders in the US adult population. *Archives General Psychiatry.* 2006; 63(7):824-830.

Smeets T, Geraerts E, Jelicic M, Merckelbach H. Delayed recall of childhood sexual abuse memories and the awakening rise and diurnal pattern of cortisol. *Psychiatry Res.* 2007; 152(2-3): 197-204.

Snaith RP. Present use of the Hamilton Depression Rating Scale: observations on method of assessment in research of depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 1996; 168(5):594-597.

Soares CN, Prouty J, Poitras J. Ocorrência e tratamento de quadros depressivos por hormônios sexuais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002; 24(Supl I):48-54.

Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Leecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J. Clinical Factors Associated With Treatment Resistance in Major Depressive Disorder: Results From a European Multicenter Study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:1062-70.

Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology*. 1998; 139:2718-2726.

Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, Dockray S, Smyth N, Evans P, Hellhammer DH, Miller R, Wetherell MA, Lupien SJ, Clow A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus Guidelines *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63:414-432.

Steiger H, Richardson J, Schmitz N, Israel M, Bruce KR, Gauvin L. Trait-Defined eating disorder subtypes and history of childhood abuse. *Int J Eat Disord*. 2010; 43: 428-432.

Stetler C, Miller GE. Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol*. 2005; 114: 697-705.

Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011; 73:114-126.

Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG, Quitkin FM. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatric Clin N Am*. 1993; 16:479-495.

Straus MA. Measuring intrafamily conflict and violence: the Conflict Tactics (CT) Scales. *J Marriage Fam*. 1979; 41: 75-88.

Straus MA, Hamby SL, Finkelhor D, Moore DW, Runyan D. Identification of child maltreatment with the Parent-Child Conflict Tactics Scales: Development and psychometric data for a national sample of American parents. *Journal of Child Abuse & Neglect*. 1998; 22: 249-270.

Strickland PL, Deakin JF, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *Br. J. Psychiatry*. 2002; 180: 168-173.

Sullivan PF, Kessler RC, Kendler KS. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:1398-1406.

Tavares RV, Juruena MF. Depressão dupla refratária: um exemplo de transtorno afetivo recorrente. *Revista de Psiquiatria Dinâmica*. 2001; 28(3): 113-19.

Therrien F, Drapeau V, Lalonde J, Lupien SJ, Beaulieu S, Tremblay A, Richard D. Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: effect of gender and fat distribution. *Obesity*. 2007; 15: 377-385.

Tofoli SMC, Baes CVW, Martins CMS, Juruena M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychology & Neuroscience*. 2011; 4(2):229-34.

Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol*. 2010; 22(1): 165-75.

Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002; 53(4): 865-71.

Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, Juruena M, Cleare AJ. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 152-154: 122–130.

Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, Carpenter LL. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:1147-1154.

Uhart M, Chong RY, Oswald L, Lin PI, Wand GS. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(5): 642-652.

Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no Diagnóstico da Hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(4).

Vilela LM, Juruena MF. Assessment of HPA axis functioning in patients with depression through baseline measures: a systematic literature review and analysis of the used methodologies. *J Bras Psiquiatr*. 2014; 63(3):232-41.

von Bardeleben U, Holsboer F. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry*. 1991; 29(10): 1042-50.

Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van PJ, Derijk RH, Verhagen JC, van DR, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009; 66: 617-626.

Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(9): 1494-502.

Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol. Med*. 2002; 32: 1021-1028.

Watson S, Gallagher P, Porter RJ, Smith MS, Herron LJ, Bulmer S, North-East Mood Disorders Clinical Research Group, Young AH, and Ferrier IN. A Randomized Trial to Examine the Effect of Mifepristone on Neuropsychological Performance and Mood in Patients with Bipolar Depression. *Biol Psychiatry*. 2012; 72:943-949.

Wells KB, Stewart A, Hays RD, *et al.* The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. The Journal of the American Medical Association. 1989; 262(7): 914-919.

Westermeyer J, Wahmanholm K, Thuras P. Effects of childhood physical abuse on course and severity of substance abuse. Am J Addict. 2001; 10(2): 101-10.

Wiersma JE, Hovens JGFM, Van Oppen P, Giltay EJ, Van Schaik DJF, Beekman ATF, Penninx BWJH. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. J Clin Psychiatry. 2009; 70(7): 983-989.

Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wust S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? Psychoneuroendocrinology. 2007; 32: 358-366.

Wilkinson CW, Price LH. Decreased Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. Biol Psychiatry. 2007; 62(10):1080-1087.

Williams JBW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present and future. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001;251(suppl. 2):II6-II12.

Williams JBW, Kobak KA, Bech P, Engelhardt N, Evans E, Lipsitz J. The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. Int Clin Psychopharmacol. 2008; 23(3):120-129.

Wingenfeld K, Schaffrath C, Rulkoetter N, Mensebach C, Schlosser N, Beblo T, Driessen M, Meyer B. Associations of childhood trauma, trauma in adulthood and previous-year stress with psychopathology in patients with major depression and borderline personality disorder. Journal of Child Abuse & Neglect. 2011; 35: 647-654.

Withers AC, Tarasoff JM, Stewart JW. Is depression with atypical features associated with trauma history? J Clin Psychiatry. 2013; 74:500.

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA): Treatment of depression. Biol Psychiatry. 1997; 41:311-318.

Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti Jr TD, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000; 97(1):325-330.

Wong ML, Licinio J, Wong M. História e epidemiologia da depressão. Biologia da depressão. 2007; 15-25.

Wooderson SC, Juruena MF, Fekadu A, Commane C, Donaldson C, Cowan M, Tomlinson M, Poon L, Markopoulou K, Rane L, Donocik J, Tunnard C, Masterson B, Cleare AJ.

Prospective evaluation of specialist inpatient treatment for refractory affective disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 131: 92–103.

Wright DK, Asmundson GJG, McCreary DR, Scher C, Hami S, Strein MB. Factorial validity of the childhood trauma questionnaire in men and women. *Depression and Anxiety*. 2001; 13: 179-183.

Yehuda R, Seckl J. Mini review: stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011; 152: 4496-503.

Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159(7):1237-1239.

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Normal pituitary response to metyrapone in the morning in depressed patients: implications for circadian regulation of CRH secretion. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 1149-155.

Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(2):267-276.

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:24-8.

Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent Prog. Horm. Res.* 2002; 57:435-455.

Zaleski M, Laranjeira, RR, Marques ACPR, Ratto L, Romano M, Alves HNP, Soares MBM, *et al.* Diretrizes da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABEAD) para o diagnóstico e tratamento de comorbidades psiquiátricas e dependência de álcool e outras substâncias. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006; 28: 142-148.

Zavaschi MLS, Satler F, Poester D, *et al.* Associação entre trauma por perda na infância e depressão na vida adulta. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2002; 24(4): 189-95.

Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, *et al.* Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007; 29:687-710.

Zitman FG. Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. control. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122: 66-74.

Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res.* 2001; 35:83-94.

**ANEXO A- MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL
(MINIPLUS)**

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Brazilian Version 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

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

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Junho, 2001)

**ANEXO B- ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO GRID DE HAMILTON
(GRID-HAM-D₂₁)**

GRID-HAMD-17

GRID-HAMD-21

Guia de entrevista estruturada

H	A	M	D
A			
M			
D			

ANEXO C- QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (CTQ)

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

**ANEXO D- ESCALA DE DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ASBERG
(MADRS)**

Nome do paciente: _____ Data: _____

1. Tristeza aparente:

- ☐ 0 Não há tristeza
- ☐ 1
- ☐ 2 Aparece desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade
- ☐ 3
- ☐ 4 Parece triste e infeliz a maior parte do tempo
- ☐ 5
- ☐ 6 Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado

2. Tristeza expressa:

- ☐ 0 Não há tristeza
- ☐ 1
- ☐ 2 Aparece desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade
- ☐ 3
- ☐ 4 Parece triste e infeliz a maior parte do tempo
- ☐ 5
- ☐ 6 Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado

3. Tensão interna:

- ☐ 0 Calmo. Tensão interna apenas passageira
- ☐ 1
- ☐ 2 Sentimentos ocasionais de irritabilidade e de mal-estar mal definido
- ☐ 3
- ☐ 4 Sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só pode superar com dificuldade
- ☐ 5
- ☐ 6 Medo ou angústia permanente. Pânico invasor.

4. Redução do sono:

- ☐ 0 Dorme como usualmente
- ☐ 1
- ☐ 2 Leve dificuldade para dormir, ou sono levemente reduzido, leve ou agitado
- ☐ 3
- ☐ 4 Sono reduzido ou interrompido pelo menos duas horas
- ☐ 5
- ☐ 6 Menos de duas ou três horas de sono

5. Redução do apetite:

- ☐ 0 Apetite normal ou aumentado
- ☐ 1
- ☐ 2 Apetite levemente reduzido
- ☐ 3
- ☐ 4 Falta de apetite. Alimentos sem gosto
- ☐ 5
- ☐ 6 Só come se for persuadido

6. Dificuldades de concentração:

- ☐ 0 Não há dificuldade de concentração
- ☐ 1
- ☐ 2 Dificuldades ocasionais para reunir seus pensamentos
- ☐ 3
- ☐ 4 Dificuldades para se concentrar e manter sua atenção, o que reduz a capacidade para a leitura ou para sustentar uma conversa
- ☐ 5
- ☐ 6 Incapaz de ler ou de conversar sem grande dificuldade

7. Lassidão:

- ☐ 0 Quase nenhuma dificuldade para iniciar algo; sem lentidão
- ☐ 1
- ☐ 2 Dificuldades para iniciar atividades
- ☐ 3
- ☐ 4 Dificuldades para iniciar atividades rotineiras, que são efetuadas com esforço
- ☐ 5
- ☐ 6 Grande lassidão. Incapaz de fazer nada sem ajuda

8. Incapacidade para ressentir:

- ☐ 0 Interesse normal pelo mundo externo e pelas pessoas
- ☐ 1
- ☐ 2 Capacidade reduzida para obter prazer com seus interesses habituais
- ☐ 3
- ☐ 4 Perda de interesse pelo mundo externo. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos
- ☐ 5
- ☐ 6 Sentimento de estar paralisado emocionalmente, incapacidade para sentir raiva, tristeza ou prazer, e impossibilidade completa ou mesmo dolorosa de sentir algo pelos parentes e amigos próximos

9. Pensamentos pessimistas:

- ☐ 0 Não há idéias pessimistas
- ☐ 1
- ☐ 2 Idéias intermitentes de fracasso, de auto-acusação ou de auto-depreciação
- ☐ 3
- ☐ 4 Auto-acusações persistentes ou idéias de culpabilidade ou de pecado precisas mas ainda racionais. Pessimismo crescente à respeito do futuro.
- ☐ 5
- ☐ 6 Idéias delirantes de ruína, remorsos ou pecado imperdoável. Auto-acusações absurdas e com convicção.

10. Idéias de suicídio:

- ☐ 0 Goza da vida ou a vive como ela vem.
- ☐ 1
- ☐ 2 Cansado da vida, idéias de suicídio apenas passageiras.
- ☐ 3
- ☐ 4 Gostaria de estar morto. As idéias de suicídio são freqüentes e o suicídio é considerado uma solução possível, mas sem projeto ou intenção precisa.
- ☐ 5
- ☐ 6 Projetos explícitos de suicídio se tiver oportunidade. Preparativos de suicídio

ANEXO E- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI-II)

BDI-II Inventário de Depressão de Beck	Nome: _____	
	Data: ____ / ____ / ____	Sexo: ____

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

1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.	7. Autoestima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.
2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas deem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.	8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 3 Eu me critico por todos os meus.
3. Fracasso Passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.	9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum desejo de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
4. Perda de Prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como eu costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer pelas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar	10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.
5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.	11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado. 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.
6. Sentimentos de punição 0 Não sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso estar sendo punido(a). 2 Eu acho que estou sendo punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).	12. Perda de Interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras atividades ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão	18. Alterações no apetite
0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.	0 Não perdi nenhuma mudança no meu apetite.
1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.	1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.	1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.	2a Meu apetite está muito menor do que antes.
	2b Meu apetite está muito maior do que antes.
	3a Não tenho nenhum apetite.
	3b Quero comer o tempo todo.
14. Desvalorização	19. Dificuldade de concentração
0 Não me sinto sem valor.	0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.	1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
2 Eu me sinto como menos valor quando me comparo com outras pessoas.	2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
3 Eu me sinto completamente sem valor.	3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.
15. Falta de Energia	20. Cansaço ou Fadiga
0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.	0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual.
1 Tenho menos energia do que costumava ter.	1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual.
2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.	2 Eu me sinto cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas coisas do que costumava fazer.
3 Não tenho energia suficiente para nada.	3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.
16. Alterações no padrão de sono	21. Perda de interesse por sexo
0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse no sexo.
1a Durmo um pouco mais do que o habitual.	1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
1b Durmo um pouco menos do que o habitual.	2 Estou muito menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
2a Durmo muito mais do que o habitual.	3 Perdi completamente o interesse por sexo.
2b Durmo muito menos do que o habitual.	
3a Durmo a maior parte do dia.	
3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.	
17. Irritabilidade	
0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.	
1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.	
2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.	
3 Fico irritado(a) o tempo todo.	

(Para uso dos pesquisadores: TOTAL:_____)

ANEXO F- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absoluta- mente não	Levemente Não me inco- modou muito	Moderada- mente Foi muito desagra- dável mas pode suportar	Gravemente Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados © 1991, a Aaron T. Beck.
Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados © 1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO G- ESCALA DE DESESPERANÇA DE BECK (BHS)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 20 afirmações. Por favor, leia as afirmações cuidadosamente, uma por uma. Se a afirmação descreve a sua atitude na **última semana, incluindo hoje**, escureça o círculo com "C", indicando CERTO, na mesma linha da afirmação. Se a afirmação não descreve a sua atitude, escureça o círculo com "E", indicando ERRADO, na mesma linha da afirmação. **Por favor, procure ler cuidadosamente cada afirmação.**

1. Penso no futuro com esperança e entusiasmo.	☐ C	☐ E
2. Seria melhor desistir, porque nada há que eu possa fazer para tornar as coisas melhores para mim.	☐ C	☐ E
3. Quando as coisas vão mal, me ajuda saber que elas não podem continuar assim para sempre.	☐ C	☐ E
4. Não consigo imaginar que espécie de vida será a minha em dez anos.	☐ C	☐ E
5. Tenho tempo suficiente para realizar as coisas que quero fazer.	☐ C	☐ E
6. No futuro, eu espero ter sucesso no que mais me interessa.	☐ C	☐ E
7. Meu futuro me parece negro.	☐ C	☐ E
8. Acontece que tenho uma sorte especial e espero conseguir mais coisas boas da vida do que uma pessoa comum.	☐ C	☐ E
9. Simplesmente não consigo aproveitar as oportunidades e não há razão para que consiga, no futuro.	☐ C	☐ E
10. Minhas experiências passadas me prepararam bem para o futuro.	☐ C	☐ E
11. Tudo o que posso ver à minha frente é mais desprazer do que prazer.	☐ C	☐ E
12. Não espero conseguir o que realmente quero.	☐ C	☐ E
13. Quando penso no futuro, espero ser mais feliz do que sou agora.	☐ C	☐ E
14. As coisas simplesmente não se resolvem da maneira que eu quero.	☐ C	☐ E
15. Tenho uma grande fé no futuro.	☐ C	☐ E
16. Nunca consigo o que quero. Assim, é tolice querer qualquer coisa.	☐ C	☐ E
17. É pouco provável que eu vá obter qualquer satisfação real, no futuro.	☐ C	☐ E
18. O futuro me parece vago e incerto.	☐ C	☐ E
19. Posso esperar mais tempos bons do que maus.	☐ C	☐ E
20. Não adianta tentar realmente obter algo que quero, porque provavelmente não vou conseguir.	☐ C	☐ E

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.
BHS é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO H- ESCALA DE IDEAÇÃO SUICIDA DE BECK (BSI)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Instruções: Por favor, leia cuidadosamente cada grupo de afirmações, abaixo. Faça um círculo na afirmação que em cada grupo **melhor** descreve como você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Tome o cuidado de ler **todas as afirmações em cada grupo, antes de fazer uma escolha**.

Parte 1

1 0 Tenho um desejo de viver que é de moderado a forte.

1 Tenho um desejo fraco de viver.

2 Não tenho desejo de viver.

2 0 Não tenho desejo de morrer.

1 Tenho um desejo fraco de morrer.

2 Tenho um desejo de morrer que é de moderado a forte.

3 0 Minhas razões para viver pesam mais que minhas razões para morrer.

1 Minhas razões para viver ou morrer são aproximadamente iguais.

2 Minhas razões para morrer pesam mais que minhas razões para viver.

4 0 Não tenho desejo de me matar.

1 Tenho um desejo fraco de me matar.

2 Tenho um desejo de me matar que é de moderado a forte.

5 0 Se estivesse numa situação de risco de vida, tentaria me salvar.

1 Se estivesse numa situação de risco de vida, deixaria vida ou morte ao acaso.

2 Se estivesse numa situação de risco de vida, não tomaria as medidas necessárias para evitar a morte.

Se você fez um círculo nas afirmações “zero”, em ambos os grupos 4 e 5, passe para o grupo 20. Se você marcou “um” ou “dois”, seja no grupo 4 ou 5, então abra a página e prossiga no grupo 6.

_____ Subtotal da Parte 1

Parte 2

- 6** 0 Tenho breves períodos com idéias de me matar que passam rapidamente.
1 Tenho períodos com idéias de me matar que duram algum tempo.
2 Tenho longos períodos com idéias de me matar.
- 7** 0 Raramente ou ocasionalmente penso em me matar.
1 Tenho idéias freqüentes de me matar.
2 Penso constantemente em me matar.
- 8** 0 Não aceito a idéia de me matar.
1 Não aceito, nem rejeito, a idéia de me matar.
2 Aceito a idéia de me matar.
- 9** 0 Consigo me controlar quanto a cometer suicídio.
1 Não estou certo se consigo me controlar quanto a cometer suicídio.
2 Não consigo me controlar quanto a cometer suicídio.
- 10** 0 Eu não me mataria por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.
1 Eu estou um tanto preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.
2 Eu não estou ou estou só um pouco preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.
- 11** 0 Minhas razões para querer cometer suicídio têm em vista principalmente influenciar os outros, como conseguir me vingar das pessoas, torná-las mais felizes, fazê-las prestar mais atenção em mim etc.
1 Minhas razões para querer cometer suicídio não têm em vista apenas influenciar os outros, mas também representam uma maneira de solucionar meus problemas.
2 Minhas razões para querer cometer suicídio se baseiam principalmente numa fuga de meus problemas.
- 12** 0 Não tenho plano específico sobre como me matar.
1 Tenho considerado maneiras de me matar, mas não elaborei detalhes.
2 Tenho um plano específico para me matar.
- 13** 0 Não tenho acesso a um método ou uma oportunidade de me matar.
1 O método que usaria para cometer suicídio leva tempo e realmente não tenho uma boa oportunidade de usá-lo.
2 Tenho ou espero ter acesso ao método que escolheria para me matar e, também, tenho ou teria oportunidade de usá-lo.
- 14** 0 Não tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.
1 Não estou certo se tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.
2 Tenho a coragem e a capacidade para cometer suicídio.
- 15** 0 Não espero fazer uma tentativa de suicídio.
1 Não estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.
2 Estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.
- 16** 0 Eu não fiz preparativos para cometer suicídio.
1 Tenho feito alguns preparativos para cometer suicídio.
2 Meus preparativos para cometer suicídio já estão quase prontos ou completos.
- 17** 0 Não escrevi um bilhete suicida.
1 Tenho pensado em escrever um bilhete suicida ou comecei a escrever, mas não terminei.
2 Tenho um bilhete suicida pronto.
- 18** 0 Não tomei providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.
1 Tenho pensado em tomar algumas providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.
2 Tomei providências definidas em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.
- 19** 0 Não tenho escondido das pessoas o meu desejo de me matar.
1 Tenho evitado contar às pessoas sobre a vontade de me matar.
2 Tenho tentado não revelar, esconder ou mentir sobre a vontade de cometer suicídio.

Passe para o Grupo 20.

- 20** 0 Nunca tentei suicídio.
1 Tentei suicídio uma vez.
2 Tentei suicídio duas ou mais vezes.

Se você tentou suicídio anteriormente, por favor, continue no próximo grupo de afirmações.

- 21** 0 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era fraco.
1 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era moderado.
2 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era forte.

_____ **Subtotal da Parte 2**

_____ **Escore Total**

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.

Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1991 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda. BSI é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO I- ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT (BIS-11)

Nome : _____ Data: ____/____/____

Instruções: As pessoas são diferentes quanto à maneira como se comportam e pensam em situações distintas. Este é um questionário para medir algumas formas como você age e pensa, não existe resposta certa ou errada. Marque apenas uma alternativa para cada questão. Não pense em nenhuma das questões. Responda rápida e honestamente.

	Raramente / Nunca	Às vezes	Frequen- temente	Sempre ou quase sempre
1. Eu planejo minhas atividades com cuidado				
2. Eu faço as coisas sem pensar				
3. Eu sou despreocupado, “cuca fresca”				
4. Meus pensamentos são rápidos				
5. Eu planejo minhas saídas ou passeios com antecedência				
6. Eu sou uma pessoa controlada				
7. Eu me concentro com facilidade				
8. Eu tenho facilidade para economizar dinheiro				
9. Eu acho difícil ficar sentado por muito tempo				
10. Eu costumo pensar com cuidado em tudo				
11. Eu quero ter um trabalho fixo para poder pagar minhas despesas				
12. Eu falo as coisas sem pensar				
13. Eu gosto de ficar pensando sobre problemas complicados				
14. Eu troco de trabalho frequentemente ou não fico muito tempo com a mesma atividade (cursos, esportes)				
15. Eu faço as coisas no impulso				
16. Eu me canso com facilidade tentando resolver problemas mentalmente, de cabeça				
17. Eu me cuido para não ficar doente				
18. Eu faço as coisas no momento em que penso				
19. Eu tento pensar em todas as possibilidades antes de tomar uma decisão				
20. Eu troco de casa com frequência ou não gosto de viver no mesmo lugar por muito tempo.				
21. Eu compro coisas impulsivamente, sem pensar				
22. Eu termino o que começo				
23. Eu caminho e me movimento rápido				
24. Eu resolvo os problemas com tentativa e erro				
25. Eu gasto mais do que ganho ou do que posso				
26. Eu falo rápido				
27. Enquanto estou pensando uma coisa, é comum que outras idéias me venham à cabeça ao mesmo tempo.				
28. Eu me interesso mais pelo presente do que pelo futuro				
29. Eu me sinto inquieto em aulas ou palestras				
30. Eu faço planos para o futuro				

ANEXO J- QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

Nome: _____ Idade: _____
 Data: _____

Instruções:

*As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o **último mês** somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.*

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar:		
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite? Marque de acordo com o número de minutos:	Menos que 15 min	
	16-30 min	
	31-60 min	
	Mais que 60 min	
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar		
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Marque de acordo com o número de horas de sono por noite:	Mais que 7 h	
	6-7 h	
	5-6 h	
	Menos que 5 h	
*** Escreva aqui o número de horas de sono que você teve por noite (em média):		

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês , com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana
(A) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos				
(B) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo				
(C) Precisou levantar para ir ao banheiro				
(D) Não conseguiu respirar confortavelmente				
(E) Tossiu ou roncou forte				
(F) Sentiu muito frio				
(G) Sentiu muito calor				
(H) Teve sonhos ruins				
(I) Teve dor				
(J) Outra(s) razão(ões), por favor descreva: _____				

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

	Muito boa		Boa		Ruim		Muito ruim

<i>No último mês...</i>	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana
7. Com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?				
8. Com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?				
9. Quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?				

APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**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 para 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 cinco vezes: às 22h, assim que você acordar na manhã seguinte, 30 e 60 minutos depois e às 9:00 horas. 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 Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
- Cristiane Von Werne Baes, Psiquiatra
- Nyanne 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- FICHA SOCIODEMOGRÁFICA

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Registro do HC: _____

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

Peso: _____ Altura: _____

Sexo: 1 - Feminino 2 - Masculino

Religião: 1 - Católica 2 - Evangélica 3 - Espírita 4 - Sem religião

5 – Outras, qual: _____

Estado civil: 1 - Solteiro 2 – Casado/Amasiado 3 - Viúvo

4 – Divorciado/Desquitado/Separado

Cor: 1 - Branco 2 - Pardo 3 - Preto 4 - Amarelo

Escolaridade: ( ) analfabeto ( ) fundamental ( ) médio ( ) superior

( ) completo ( ) incompleto ( ) outros: _____

Profissão: _____

1 - ativo 2 - desempregado 3 - afastado 4 - aposentado

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

Filhos: ( ) Sim ( ) Não Número: _____

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

Reside: 1 - sozinho 2 - família originária 3 - família conjugal 4 - cuidador

outros: _____

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

Doenças Clínicas: ( ) Sim ( ) Não

( ) DM ( ) HAS ( ) Cardiopatias ( ) outras: _____

Medicamentos em uso: ( ) Sim ( ) Não

Descrição e dosage	Tempo de uso

Uso de Anticoncepcional: ( )Sim ( ) Não

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

Tabagista atual: ( )Sim ( ) Não tempo _____n.º cigarros /dia_____

Tabagismo prévio: ( )Sim ( ) Não

Etilista atual: ( )Sim ( ) Não tempo _____ quantidade dose /dia_____

Etilismo prévio: ( )Sim ( ) Não

tipo de bebida:_____

Drogas ilícitas atual: ( )Sim ( ) Não tempo _____ quantidade dose /dia_____

Uso prévio de drogas ilícitas: ( )Sim ( ) Não

tipo:_____

Tratamentos Psiquiátricos Prévios: ( )Sim ( ) Não

Internações Psiquiátricas Prévias: ( )Sim ( ) Não

	Nº internações	Local
Internação integral		
Semi-internação		
Ambulatorial		

Tentativa de Suicídio Prévios: ( )Sim ( ) Não n.º de tentativas_____

Doença mental na família: ( )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 C- FOLHA DE INSTRUÇÕES PARA AS COLETAS 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 1 coleta de saliva adicional.

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.

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 D- 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		

APÊNDICE E- FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 08 de fevereiro de 2012

Ofício nº 418/2012
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“A NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO EM PACIENTES COM ESTRESSE PRECOCE: O PAPEL DO EIXO HPA E A FUNÇÃO DOS RECEPTORES GLICOCORTICÓIDES (RG) E MINERALOCORTICÓIDES (RM)”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 339ª Reunião Ordinária realizada em 06/02/2012, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14324/2011.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

CRISTIANE VON WERNE BAES

PROF. DR. MÁRIO FRANCISCO JURUENA

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Early life stress in depressive patients: HPA axis response to GR and MR agonist

Cristiane von Weme Baes¹, Camila Maria Severi Martins¹, Sandra Márcia de Carvalho Tofoli¹ and Mário Francisco Juruna^{1,2*}

¹ Stress and Affective Disorders – SAD Program, Mental Health Graduate Program, Department of Neuroscience and Behaviour, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

Edited by:

Monica Aas, University of Oslo, Norway

Reviewed by:

Nils Eiel Steen, University of Oslo, Norway

Javier Labad, Hospital Universitario Institut Para Mata, Spain

*Correspondence:

Mário Francisco Juruna, Saude Mental, University of São Paulo, Avenida Tenente Celso Roriz, 2650, Ribeirão Preto, São Paulo CEP: 14051-140, Brazil
e-mail: juruna@fmp.usp.br

Background: Evidence indicates that early life stress (ELS) can induce persistent changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis to respond to stress in the adult life that leads to depression. These appear to be related to the impairment of HPA hormones through binding to glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid receptors (MR). The aim of this study was to evaluate the impact of ELS in HPA axis response to challenges with GR and MR agonists in depressed patients.

Methods: We included 30 subjects, 20 patients with current major depression (HAM-D₂₁ ≥ 17). Patients were recruited into two groups according to ELS history assessed by the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). The cortisol measures in the saliva and plasma were evaluated after using (at 10:00 p.m.) placebo, fludrocortisone (MR agonist), or dexamethasone (GR agonist).

Results: Depressed patients showed a significantly lower salivary cortisol upon waking after placebo compared with controls. Moreover, cortisol awakening responses (CAR) after MR agonist were found to be lower in depressed patients than in controls. With CTQ scores, HAM-D₂₁, body mass index and CAR after placebo, GR agonist, MR agonist we found in a Linear Regression model that depressive patients with ELS ($p = 0.028$) show differences between placebo vs. MR agonist ($R = 0.51$; $p < 0.05$) but not after GR agonist; in depressive patients, without ELS the data show differences between placebo vs. MR agonist ($R = 0.69$; $p < 0.05$); but now as well placebo vs. GR agonist ($R = 0.53$; $p < 0.05$).

Conclusion: Our findings indicate that MR activity is impaired in depressed patients compared with controls. Furthermore, in spite of the previous limitations described, in depressed patients with ELS, there was suppression by MR agonist, indicating that patients with ELS are sensitive to MR agonists. In contrast with depressed patients without ELS, we find suppression after both MR and GR agonist. These data suggested that in ELS an imbalance exists between MR and GR with MR dysfunction.

Keywords: early life stress, hypothalamic-pituitary-adrenal, cortisol, glucocorticoid receptors, mineralocorticoid receptors, depression

INTRODUCTION

Stressful life events play an important role in the pathogenesis of depressive disorders and are well established as acute triggers of psychiatric illness (1). According to the literature, early life stress (ELS), such as child abuse, neglect, or parental loss, has been associated with significant increase in the risk of developing depression in adulthood (2–5). Recent studies show that ELS can also influence the clinical course and a poorer treatment outcome of depression (6, 7). Child abuse and neglect can be perceived as agents for neurodevelopment disturbance and, depending on when it occurs, can cause neurological “scars” in some structures, which could make some individuals vulnerable to certain types of psychopathology, especially depression (4, 8, 9).

Considerable evidence suggests that this vulnerability for developing psychiatric disorders is associated with changes in neurobiological systems related to stress regulation. Abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis have been widely described in the literature, in people experiencing mood disorder (10–12). Moreover, studies indicate that stress in early phases of development can induce persistent changes in the ability of the HPA axis to respond to stress in the adult life, and that mechanism can lead to a raised susceptibility to depression (13, 14). However, despite strong evidence in the literature suggesting that ELS is associated with abnormalities in HPA axis that leads to depression, there is no clear consensus whether the ELS leads to hyper- or hypo-activation of this axis (15).

In this sense, one aspect of the function of HPA axis that recently received particular attention for the understanding of HPA axis disturbances is the measurement of salivary cortisol in response to awakening (16–18). The cortisol awakening responses (CAR) are the rapid increase in cortisol levels that peaks approximately 30–45 min after awakening in the morning (16, 18). CAR is considered a reliable measure of basal HPA axis activity and represents the acute response of the HPA axis to awakening (19). Although in recent decades this phenomenon has been studied mainly in healthy populations, recently, some studies have described altered CAR in psychiatric disorders, such as depression (20–24). However, the findings related to depression and CAR are heterogeneous. While some studies found an increased CAR in depressed patients (21, 24), other studies have reported a blunted CAR in depression (22). In addition, some studies have demonstrated that increased CAR can be an important risk factor for the development of depression in adults (25, 26).

One of the mechanisms thought to be involved in these abnormalities is the impaired feedback inhibition of the HPA axis by the circulating glucocorticoids (27). Hypothalamic-pituitary activity leads to the production of glucocorticoids from the adrenal cortex. In turn, glucocorticoids mediate their actions, including a feedback inhibition, through two distinct intracellular receptor subtypes: the type I or mineralocorticoid receptor (MR) and the type II or glucocorticoid receptor (GR). These receptors differ in their affinity for glucocorticoids, with MR demonstrating the highest affinity for cortisol and GR demonstrating lowest affinity for cortisol (28–31).

Thus, the dysfunction of MR and GR has been implicated in stress-related psychiatric diseases such as depression (32–36). In this sense, several studies have been published since the 70s with dexamethasone suppression test (DST), a synthetic glucocorticoid that binds preferentially to GR (15, 37–40). Most studies have demonstrated that severely depressed patients often show non-suppression and impaired feedback inhibition by dexamethasone, which is indicative for dysfunction of corticosteroid receptors, especially GR (34, 41–43). However, due to low sensitivity of the DST (20–50%) to distinguish between patients with major depression and patients with other psychiatric disorders or healthy subjects (39, 44), Holsboer et al. have developed a more sensitive neuroendocrine test (45, 46) that combines the DST and the corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test, and it is called the dexamethasone/corticotrophin-releasing hormone (Dex/CRH) challenge test. A suppressive test using another synthetic glucocorticoid, prednisolone, has recently been developed. Current evidences suggest that the prednisolone suppression test (PST), in contrast to the DST and the Dex/CRH test, probes both the MR and the GR and hence provides a more valid test of the HPA axis in depression (33, 34, 40, 47).

On the other hand, some studies have been published using challenges that assess, preferentially, MR function in depression using fludrocortisone (MR agonist) or spironolactone (MR antagonist), but these studies are still restricted and revealed unclear results. In this sense, Buckley et al. (48) evaluated the acute effects of fludrocortisone (0.5 mg) on nocturnal HPA axis activity in

healthy subjects, finding that it is able to inhibit nocturnal activity of the HPA axis, showing significant clinical implications for the treatment of insomnia and depression (48). In a recent study, Lembke et al. (49) reported that patients with psychotic major depression (PMD) have diminished feedback inhibition of HPA axis in response to fludrocortisone compared to healthy control subjects (49). Otte et al. (50) examined the role of MR in the response to antidepressants through stimulation and blockade of MR and found decreased plasma cortisol levels in depressed patients treated with fludrocortisone as adjunct to escitalopram and the stimulation of MR with fludrocortisone accelerated the treatment response. Furthermore, the combination of spironolactone and escitalopram increased plasma cortisol levels during treatment (50). Still regarding the evaluation of blockade of MR with spironolactone, both studies by Heuser et al. (51) in healthy controls and Young et al. (52) in depressive patients showed a significant increase in cortisol levels in subjects treated with spironolactone.

Therefore, these data have led to the hypothesis that an imbalance in MR and GR functioning may be a risk factor for depression (29). Moreover, results from studies examining the relationship between ELS and HPA axis indicate that ELS, in combination with the genetic background, seems to sensitize certain circuits in the brain and leads to persistent alterations in reactivity and sensitization of the HPA axis to subsequent stress, as reflected in an altered MR/GR balance that contributes to the risk for depression (53–56). In this area, the majority of studies is restricted to assessment of GR by the traditional DST and Dex/CRH test (8, 24, 55, 57–59) and only a few recent studies used the PST that assesses both GR and MR (34, 36, 47, 60). Moreover, according to our knowledge to date, no studies have been published that specifically evaluate the functioning of MR in depressive patients with ELS with neuroendocrine challenges.

Finally, regarding the assessment of MR and GR receptors through the CAR in depressed patients, studies are still restricted and as well as other studies in this area are limited to assessment of GR with DST (61). Thus, more studies are needed, with tests that assess both GR and MR receptors through the CAR, for a better understanding of the role of the ELS on MR function in depressive patients. Therefore, we hypothesize that the ELS results in a persistent dysfunction of HPA axis and GR/MR receptors, leading to MR malfunction, in adult depressive patients. Based on these data, in the present study, we evaluated the impact of ELS in HPA axis response to challenges with GR and MR agonist in depressed patients.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN

The study used a single-blind, non-randomized, placebo-controlled, repeated-measure design. Before each study day, the subjects were instructed to take one capsule (at 10:00 p.m.), containing placebo, dexamethasone (0.5 mg), or fludrocortisone (0.5 mg). No alcohol, coffee, tea, or meals were allowed after each capsule. Salivary samples were collected at 10:00 p.m. right after drug administration, the following day immediately upon awakening, 30 min later, 60 min later, and before plasma collection at 9:00 a.m.

The study protocols were all approved by the Research Ethics Committee of the General Clinical Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

PARTICIPANTS

A total of 30 subjects, aged 18–65 years, including 20 depressed patients and 10 healthy controls participated in the study. Written informed consent was obtained from all subjects.

We examined depressed inpatients at the Day Hospital Unit of the General Clinical Hospital. Patients were included in this study if they had a diagnosis of depressive episode according to DSM-IV criteria (62) and a score of 17 or more in the Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D₂₁; (63)]. For convenient reasons it was not possible to test the patients in a drug-free state. All 20 patients were taking medication during the assessment. Thirteen patients were taking benzodiazepines (diazepam and clonazepam); 12 SSRIs (fluoxetine and sertraline); 9 antipsychotics (chlorpromazine, haloperidol, risperidone, quetiapine, and olanzapine); 6 tricyclics (imipramine, amitriptyline, clomipramine, and nortriptyline); 6 other antidepressants (bupropion and venlafaxine); 4 mood stabilizers (lithium, lamotrigine, topiramate, and oxcarbazepine); and 3 other drugs (promethazine). Exclusion criteria for the patient group were a history of hypersensitivity to corticosteroids or steroid use, heavy smoking (more than 25 cigarettes a day), a viral illness during the preceding 2 weeks, pregnancy or lactation, alcohol dependence, and significant physical illness (severe allergy, autoimmune disease, hypertension, malignancy, or hematological, endocrine, pulmonary, renal, hepatic, gastrointestinal, or neurological disease). We also excluded patients with current alcohol or drug abuse/dependence, mental retardation, psychotic symptoms unrelated to their depressive disorder, or an organic cause for their depression.

On the basis of positive history of ELS, depressed patients were divided into two groups. The first included those with ELS and the second included those without ELS. We included in the group with ELS only the patients with scores moderate to severe or severe to extreme according to the Childhood Trauma Questionnaire [CTQ; (64)]. Among the 20 depressed patients evaluated, 13 (65%) had experienced some form of ELS and 7 (35%) had no history of ELS.

The healthy controls, matched as a group to the depressed patients according to gender and body mass index (BMI; within a range of $\pm 5 \text{ kg/m}^2$), were recruited from hospital staff, students, and the local community via public advertisement. The control group participants were physically healthy on the basis of a complete medical history and examination, were not taking any psychotropic medication, were not taking any hormonal medication (including oral contraceptives), and had no history of hypersensitivity to corticosteroids. Healthy individuals were excluded if they had a personal history or first-degree relative history of a DSM-IV axis I disorder or history of ELS.

CLINICAL ASSESSMENTS

Demographic, clinical, and psychosocial data were obtained from medical charts and semi-structured clinical interviews carried out by researchers. All subjects were interviewed by a psychiatrist using the Mini International Neuropsychiatric Interview [MINI; (65)], version in Portuguese translated and adapted by Amorim (66)

for confirmation of the diagnosis of major depression. The MINI is a brief structured interview designed to assess criteria for the major axis I psychiatric disorders classified in DSM-IV and ICD-10. The diagnostic assessment was conducted using the MINI for DSM-IV diagnoses by two seniors psychiatrists (Mário Francisco Jurueña; Cristiane von Werne Baes) trained and certified to the use of the standardized interviews. The interviewers had long-standing experience in the administration of standardized interviews. For assessment of the severity of depression, participants were interviewed using the 21-item Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D₂₁; (63)]. Patients were required to have a score of at least 17 on the 21-item HAM-D for inclusion in this study. We used a cut-off score of 17 or more in order to define a sufficient level of depression ensuring the inclusion of patients with moderate to severe clinical levels of depressive illness. The basis for this was that this is a score generally used in treatment trials in depression, and specifically equates to that used in STAR*D, which used a 17-item HAM-D cut-off of 14, which is equivalent to a cut-off of 16 on the 21-item HAM-D (67). However, there is no consensus in the literature concerning a specific cut-off point defining mild to moderate depression in the 21-item HAM-D.

Early life stress measures

The ELS was assessed using the CTQ (64). The CTQ is a retrospective self-report questionnaire that investigates history of abuse and neglect during childhood and can be applied to adolescents (from 12 years) and adults where the responder assigns values of frequency to 28 graduate assertive issues related to situations arising in childhood. The CTQ evaluates five subtypes of ELS:

- Emotional abuse: verbal assaults on a child's sense of worth or well-being or any humiliating or demeaning behavior directed toward a child by an adult or older person;
- Physical abuse: bodily assaults on a child by an adult or older person that posed a risk of or resulted in injury;
- Sexual abuse: sexual contact or conduct between a child younger than 18 years of age and an adult or older person;
- Emotional neglect: the failure of caretakers to meet children's basic emotional and psychological needs, including love, belonging, nurturance, and support;
- Physical neglect: the failure of caretakers to provide for a child's basic physical needs, including food, shelter, clothing, safety, and health care (poor parental supervision was also included in this definition if it placed children's safety in jeopardy) (68).

The items are rated on a Likert scale ranging from 1 (never) to 5 (very often). Furthermore, the scores range from 5 to 25 for each type of ELS. The instrument also contains a subscale of minimization/denial to identify individuals responding in a socially desirable manner, and a cut point for ELS was defined as when one of these experiences before the age of 18 reached a degree of at least moderate to severe, or severe to extreme according to classification of CTQ. The version in Portuguese was translated and adapted by Grassi-Oliveira et al. (69).

ENDOCRINE ASSESSMENTS

The suppression tests were administered shortly after study admission for patients and controls (range 5–10 days). On day 1, the

subjects were instructed to take one capsule (at 10:00 p.m.) containing placebo, followed by assessment of cortisol. Forty-eight hours after the administration of placebo (day 4) subjects took the second capsule (at 10:00 p.m.) containing fludrocortisone 0.5 mg and they repeated the assessment of cortisol. On day 7, 48 h after the administration of fludrocortisone, they took the third capsule (at 10:00 p.m.) containing dexamethasone 0.5 mg and repeated the assessment of cortisol.

Cortisol assessment consists of analysis of five salivary samples and one plasma sample. Salivary samples were collected using Salivettes (Sarstedt, Germany) that contained an untreated cotton swab. Subjects were instructed to collect the first Salivette at 10:00 p.m. after drug administration and not to drink alcohol, exercise, or engage in stressful activities right after drug intake. Participants were also instructed not to smoke, drink caffeine, eat, or brush their teeth in the 60 min prior to salivary collection. This instruction was given verbally accompanying the sampling tubes. New salivary samples were collected immediately upon awakening, 30 and 60 min later; these three samples were used to determine the CAR. Another salivary sample was collected at 9:00 a.m. before collection of plasma cortisol. Blood and salivary samples were immediately centrifuged at 3000g for 10 min, aliquoted, and stored at -40°C and analyzed at the Endocrinology Laboratory of the General Clinical Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, by RIA (70). Detection limits and the intra-assay and inter-assay coefficients of variation were: 1.68 nmol/L, 2.1 and 9.3% for salivary cortisol and 33.10 nmol/L, 2.8 and 10.4% for plasma cortisol.

STATISTICAL ANALYSIS

All values are presented as mean and standard error of the mean. The main parameter of CAR used in this study was the area under the curve with respect to ground (AUC_G; nmol $\times$ h/L). AUC_G was calculated according to the trapezoidal method described by Pruessner et al. (71), which considers the distance of individual measurements to the baseline and represents an estimate of total cortisol secretion within the first hour after awakening, as demonstrated below (Figure 1):

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

FIGURE 1 | Formula for calculation of area under the curve with respect to ground (AUC_G). Adapted from Pruessner et al. (71). Note: *m* denotes single measurements; *t* denotes time interval between measurements.

Chi-squared tests with Bonferroni corrected *post hoc* tests were used to assess the significance for dichotomous variables. Continuous variables were calculated by *t*-tests to compare differences between depressed patients and control group and by one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey corrected *post hoc* tests for comparisons among patients with ELS, without ELS, and controls. We used a general linear model (GLM) analysis for repeated measures to examine both between-group differences (depressed patients with ELS vs. without ELS vs. controls) and within-group differences (placebo vs. fludrocortisone vs. dexamethasone) in

salivary cortisol at 10:00 p.m., immediately upon awakening, 30 and 60 min later and 9:00 a.m. Further analyses were conducted using one-way ANOVA with Tukey corrected *post hoc* tests for a comparison of mean CAR levels between placebo vs. fludrocortisone vs. dexamethasone. Pearson's test was used to examine the correlations between CTQ scores and plasma cortisol.

The main objective of the present study was to evaluate the impact of the severity of CTQ on, MR and GR in depressive patients with and without ELS for which a multiple regression analysis was conducted. Therefore, we have controlled some measures as depression scores (HAM-D), and BMI and use CTQ scores as continuous measures correlating with CAR AUC (nmol $\times$ h/L) after placebo vs. fludrocortisone vs. dexamethasone. All analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows, release 15.0. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

CLINICAL ASSESSMENTS

Depressed patients and controls did not differ significantly in gender ($X^2 = 1.87$; $df = 1.0$; $p = 0.17$) and BMI ($t = 0.47$; $df = 26.0$; $p = 0.64$). Patients were significantly older than controls ($t = 3.2$; $df = 27.02$; $p = 0.003$), mean age was $38.8 (\pm 2.2)$ years in patients and $29.4 (\pm 1.8)$ years in controls. Among the patients, 11 (55%) had a personality disorder, 17 (85%) had attempted suicide, and 18 (90%) had a positive family history of psychiatric disorders. According to CTQ, more than half of the patient group (13/20; 65%) had experienced some subtype of ELS: specifically, 11 had experienced emotional abuse, 10 reported physical neglect, 9 reported emotional neglect, 9 had experienced physical abuse, and 7 had experienced sexual abuse. Furthermore, regarding the amount of subtypes experienced by patients with ELS, most of them (92.4%) reported having experienced two to five subtypes of ELS. By definition, depressed patients with ELS had higher mean CTQ scores than depressed patients without ELS ($p < 0.001$) and controls ($p < 0.001$), mean CTQ total score was $74.0 (\pm 5.1)$ in depressed patients with ELS, $38.1 (\pm 1.0)$ in depressed patients without ELS, and $29.6 (\pm 2.0)$ in controls. There were no differences in mean CTQ scores between depressed patients without ELS and controls ($p = 0.38$). In addition, patients with ELS had significantly higher scores than depressed patients without ELS and controls in all CTQ subscales of abuse and neglect. There were no differences between patients groups with or without ELS in gender, age, and BMI. The groups differed significantly regarding the diagnosis of axis I psychiatric disorders ($X^2 = 4.12$; $df = 1.0$; $p = 0.04$). In the group of patients with ELS 100% (13/13) of the sample had unipolar depression; on the other hand, in the group without ELS almost 30% (2/7) of the sample had bipolar depression. Patients with or without ELS showed no significant differences in the other demographic and clinical variables (Table 1).

ENDOCRINE ASSESSMENTS

When comparing depressed patients vs. healthy controls, patients showed a significantly lower salivary cortisol than control subjects upon waking after placebo ($t = -2.2$; $df = 28.0$; $p = 0.03$). Mean cortisol upon waking was $23.6 (\pm 3.6)$ nmol/L in patients and $36.3 (\pm 3.7)$ nmol/L in controls.

Table 1 | Demographic and clinical features of depressed patients with or without early life stress.

	With early life stress <i>n</i> = 13 (65%)	Without early life stress <i>n</i> = 7 (35%)	<i>P</i>
Gender, <i>n</i> (%)			0.79
Female	10 (76.9)	5 (71.4)	
Male	3 (23.1)	2 (28.6)	
Age, years ($\pm$ SEM)	39.5 ($\pm$ 2.7)	37.4 ($\pm$ 4.3)	0.67
BMI, Kg/m ² ($\pm$ SEM)	29.2 ($\pm$ 2.0)	25.4 ($\pm$ 2.3)	0.24
Ethnicity, <i>n</i> (%)			0.59
Caucasian/white	7 (53.8)	5 (71.4)	
Mulatto/mixed race	3 (23.1)	2 (28.6)	
Black	2 (15.4)	0 (0)	
Asian	1 (7.7)	0 (0)	
Education, <i>n</i> (%)			0.68
$\leq$ 4 years	2 (15.4)	2 (28.6)	
5–8 years	1 (7.7)	1 (14.3)	
9–11 years	5 (38.5)	1 (14.3)	
$\geq$ 11 years	5 (38.5)	3 (42.9)	
Marital status, <i>n</i> (%)			0.40
Never-married	4 (30.8)	2 (28.6)	
Married	7 (53.8)	4 (57.1)	
Separated/divorced	2 (15.4)	1 (14.3)	
Employment status, <i>n</i> (%)			0.64
Employed	1 (7.7)	1 (14.3)	
Unemployed	12 (92.3)	6 (85.7)	
Smokers, <i>n</i> (%)	4 (30.8)	2 (28.6)	0.92
Clinical disease, <i>n</i> (%)	6 (46.2)	4 (57.1)	0.64
Axis I psychiatric disorders, <i>n</i> (%)			0.04
Unipolar depression	13 (100)	5 (71.4)	
Bipolar depression	0 (0)	2 (28.6)	
Axis II psychiatric disorders, <i>n</i> (%)	8 (61.5)	3 (42.9)	0.42
Positive family history, <i>n</i> (%)	12 (92.3)	6 (85.7)	0.64
Suicide attempts in the past, <i>n</i> (%)	12 (92.3)	5 (71.4)	0.21
CTQ, total score ($\pm$ SEM)	74.0 ($\pm$ 5.1)	38.1 ($\pm$ 1.0)	<0.001
Emotional abuse	18.1 ($\pm$ 1.5)	9.7 ($\pm$ 0.7)	<0.001
Physical abuse	14.2 ($\pm$ 1.6)	6.1 ($\pm$ 0.6)	<0.001
Sexual abuse	11.5 ($\pm$ 2.1)	5.1 ($\pm$ 0.1)	0.01
Emotional neglect	17.0 ($\pm$ 1.3)	11.0 ($\pm$ 1.1)	<0.01
Physical neglect	13.4 ($\pm$ 1.2)	6.1 ($\pm$ 0.5)	<0.001
HAM-D ₂₁ score ($\pm$ SEM)	28.6 ($\pm$ 1.5)	25.2 ($\pm$ 1.9)	0.20

SEM, standard error of mean; NS, non-significant; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; HAM-D₂₁, Hamilton Depression Rating Scale.

Moreover, we calculated the CAR, measured using the AUC_(0–30–60). Depressed patients and controls did not differ significantly in the CAR both after placebo (33.7 ± 3.6 vs. 40.0 ± 3.9 nmol $\times$ h/L; $p = 0.36$) and after dexamethasone (3.4 ± 0.6 vs. 2.5 ± 0.5 nmol $\times$ h/L; $p = 0.39$). However, depressed patients showed a significantly lower CAR after fludrocortisone compared with controls (21.0 ± 3.1 vs. 32.3 ± 4.4 nmol $\times$ h/L; $p = 0.04$). In summary, these results showed that depressed patients have higher suppression by fludrocortisone, a MR agonist, but a similar suppression by dexamethasone, a GR agonist, compared to controls (Figure 2).

When comparing depressed patients with ELS vs. without ELS vs. controls, the GLM analysis did not show a main effect

of groups ($F = 1.31$; $df = 2.0$; $p = 0.28$), nor a group $\times$ time interaction ($F = 0.79$; $df = 8.0$; $p = 0.61$), but showed a main effect of time ($F = 19.5$; $df = 4.0$; $p < 0.001$). The GLM analysis also showed a main effect of challenge ($F = 92.8$; $df = 2.0$; $p < 0.001$) and a challenge $\times$ time interaction ($F = 14.4$; $df = 8.0$; $p < 0.001$). Subsequent pairwise analysis indicated that there was a difference between placebo and fludrocortisone in their effects on salivary cortisol ($p = 0.002$), between placebo and dexamethasone ($p < 0.001$), and between fludrocortisone and dexamethasone ($p < 0.001$). The GLM analysis did not show a significant group $\times$ challenge interaction ($F = 1.88$; $df = 4.0$; $p = 0.12$) and a group $\times$ challenge $\times$ time interaction ($F = 1.09$; $df = 16.0$; $p = 0.39$).

According to ANOVA, there was no significant difference in the CAR among depressed patients with ELS, without ELS, and controls after placebo ($F = 0.99$; $df = 2.0$; $p = 0.38$), after dexamethasone ($F = 1.54$; $df = 2.0$; $p = 0.23$), and after fludrocortisone ($F = 2.28$; $df = 2.0$; $p = 0.12$). However, upon separately evaluating the CAR in patients with ELS, without ELS, and controls, we found that the effects of dexamethasone and fludrocortisone were different. In controls, we found significant differences in the CAR between placebo and dexamethasone ($p < 0.001$) and between dexamethasone and fludrocortisone ($p < 0.001$), but no difference between placebo and fludrocortisone ($p = 0.25$), indicating suppression of salivary cortisol by GR agonist, but not by MR agonist in controls. In patients without ELS, there were significant differences in the CAR between placebo and dexamethasone ($p = 0.004$). There were no differences between placebo

and fludrocortisone ($p = 0.24$) or between dexamethasone and fludrocortisone ($p = 0.12$). These data indicate that, as well as in controls, patients without ELS suppress salivary cortisol only by GR agonist. The situation in depressed patients with ELS was different. There were significant differences in the CAR between placebo and dexamethasone ($p < 0.001$), between placebo and fludrocortisone ($p = 0.02$), and between dexamethasone and fludrocortisone ($p = 0.001$), indicating suppression of salivary cortisol by both GR and MR agonists in patients with ELS (Figure 3).

With respect to the plasma cortisol at 9:00 a.m., there was no significant difference between depressed patients with ELS, without ELS, and controls after placebo (459.7 ± 43.2 vs. 446.2 ± 71.0 vs. 437.0 ± 61.3 nmol/L; $F = 0.04$; $df = 2.0$; $p = 0.95$), after dexamethasone (54.9 ± 6.5 vs. 101.3 ± 34.4 vs. 77.5 ± 27.1 nmol/L; $F = 1.10$; $df = 2.0$; $p = 0.34$), and after fludrocortisone (384.7 ± 55.2 vs. 363.0 ± 55.4 vs. 324.2 ± 29.4 nmol/L; $F = 0.41$; $df = 2.0$; $p = 0.66$). Finally, we correlated the plasma cortisol levels after placebo and CTQ scores in the depressed patients and controls. Interestingly, there was a highly positive correlation between plasma cortisol and the severity of ELS in patients with ELS ($R = 0.66$; $p = 0.01$). No correlation was found in patients without ELS ($R = -0.54$; $p = 0.20$) and in controls ($R = 0.48$; $p = 0.16$).

The objective of the present study was to evaluate the impact of the severity of CTQ scores on MR and GR in depressive patients with and without ELS for which a multiple regression analysis was conducted. Using CTQ scores as a continuous variable HAM-D₂₁, and cortisol measures (CAR after placebo, dexamethasone, fludrocortisone) and BMI we found in a Linear Regression model in depressive patients with ELS: $R = 0.89$; $\Delta R^2 = 0.79$; $\Delta F = 5.31$; $df = 5$; and $p = 0.025$; and in depressive without ELS $R = 1.0$; $\Delta R^2 = 1.0$; $\Delta F = 739.25$; $df = 5$; and $p = 0.028$. In this model, the correlation between CTQ, HAM-D₂₁, BMI, CAR (measured as AUC) after placebo, dexamethasone, and fludrocortisone keeps the importance of MR in depressed patients with ELS, but not GR: a significant positive correlation between AUC placebo vs.

Table 2 | Cortisol awakening response (measured as area under the curve) after placebo, dexamethasone, and fludrocortisone in depressed patients with or without early life stress and controls; and adjusting for CTQ scores, BMI, and HAM-D₂₁.

Mean (SEM)	AUC placebo	AUC dexamethasone	AUC fludrocortisone	p	p Adjusted
With ELS	36.0 (±4.2)	2.8 (±0.4)**	22.4 (±4.4) [†]	<0.001	0.025
Without ELS	29.6 (±6.9)	4.5 (±1.6)**	18.4 (±3.8)	0.005	0.028
Controls	40.0 (±3.9)	2.5 (±0.5)**	32.3 (±4.4) ^{††}	<0.001	0.366

ELS, early life stress; AUC, area under the curve from salivary cortisol immediately upon awakening, 30 and 60 min later (nmol × h/L); SEM, standard error of mean.

CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; HAM-D₂₁, Hamilton Depression Rating Scale, p, Pearson correlation. BMI, body mass index.

In depressed patients with ELS: *p < 0.001 placebo vs. dexamethasone, *p = 0.001 dexamethasone vs. fludrocortisone, *p = 0.02 placebo vs. fludrocortisone.

In patients with depression without ELS: **p = 0.004 placebo vs. dexamethasone.

In controls: *p < 0.001 placebo vs. dexamethasone, **p < 0.001 placebo vs. fludrocortisone.

Adjusting for CTQ scores, BMI and HAM-D₂₁.

In patients with depression with ELS: p < 0.05 placebo vs. fludrocortisone, p < 0.01 fludrocortisone vs. dexamethasone.

In patients with depression without ELS: p < 0.05 placebo vs. fludrocortisone, p < 0.05 placebo vs. dexamethasone, p < 0.01 fludrocortisone vs. dexamethasone.

Table 3 | Pearson correlation between CTQ, HAM-D₂₁, BMI, cortisol awakening response (measured as AUC) after placebo, dexamethasone and fludrocortisone in a linear regression model in depressive patients with early life stress (ELS) and without ELS.

Mean (SEM)	CTQ	AUC placebo	AUC dexamethasone	AUC fludrocortisone	HAMD	BMI
WITH ELS						
CTQ	1	0.13	-0.34	-0.15	0.43	-0.84**
AUC placebo	0.13	1	0.11	0.51*	0.41	-0.03
AUC dexamethasone	-0.34	0.11	1	0.76**	-0.31	0.20
AUC fludrocortisone	-0.15	0.51*	0.76**	1	-0.05	0.18
HAMD	0.43	0.41	-0.31	-0.05	1	-0.40
BMI	-0.84**	-0.03	0.20	0.18	-0.40	1
WITHOUT ELS						
CTQ	1	-0.34	-0.78*	-0.72*	-0.36	0.21
AUC placebo	-0.34	1	0.53*	0.69*	-0.35	0.19
AUC dexamethasone	-0.78*	0.53*	1	0.70*	-0.26	0.08
AUC fludrocortisone	-0.72*	0.69*	0.70*	1	0.15	-0.22
HAMD	-0.36	-0.35	-0.26	0.15	1	-0.49
BMI	0.21	0.19	0.08	-0.22	-0.49	1

ELS, early life stress; AUC, area under the curve from salivary cortisol immediately upon awakening, 30 and 60 min later (nmol × h/L); CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; HAM-D₂₁, Hamilton Depression Rating Scale, R, Pearson correlation. BMI, body mass index. *p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01.

AUC fludrocortisone ($R = 0.51$; $p < 0.05$); AUC fludrocortisone vs. AUC dexamethasone ($R = 0.76$; $p < 0.01$) and a negative significant correlation between scores of CTQ and BMI ($R = -0.84$; $p < 0.01$). We could not find correlation between AUC placebo vs. AUC dexamethasone ($R = 0.11$; NS) and in the others measures included in the model, see details in Tables 2 and 3.

In patients with depression without ELS, on the other hand we found significant correlation between GR and MR agonists and placebo: a significant positive correlation between AUC placebo vs. AUC fludrocortisone ($R = 0.69$; $p < 0.05$); AUC placebo vs. AUC dexamethasone ($R = 0.53$; $p < 0.05$); AUC fludrocortisone vs. AUC dexamethasone ($R = 0.70$; $p < 0.01$) and a negative significant correlation between CTQ scores vs. AUC dexamethasone ($R = -0.78$; $p < 0.01$) and CTQ scores vs. AUC fludrocortisone ($R = -0.72$; $p < 0.01$), see details in Tables 2 and 3. In healthy controls $R = 0.80$; $\Delta R^2 = 0.20$; $\Delta F = 5.82$; $df = 5$; and $p = 0.366$;

a significant positive correlation between AUC placebo vs. AUC fludrocortisone ($R = 0.69$; $p < 0.05$); AUC fludrocortisone vs. AUC dexamethasone ($R = 0.66$; $p < 0.05$).

DISCUSSION

This study was designed to clarify the status of the impact of ELS in HPA axis response to challenges with GR and MR agonist in depressed patients. We included patients with current depressive episode (Hamilton Rating Scale ≥ 17) with ELS (65%) and without ELS (35%). Cortisol measures in the saliva and plasma were evaluated after MR or GR agonist. Firstly, we examined the cortisol in depressed patients and healthy controls. Our data demonstrate that in our sample, depressed patients, with high incidence of ELS (65%) and suicide attempts (85%), had significantly lower levels of salivary cortisol compared to control subjects upon waking after placebo.

Our results are consistent with other studies that show low cortisol levels associated with several stress neuropsychiatric disorders, such as posttraumatic stress disorder (PTSD), chronic pain, fibromyalgia/fatigue syndromes, and atypical depression (72–75). Low levels of cortisol have also been demonstrated in depressed trauma survivors (55) and childhood sexual abuse victims (76). In this regard, an important link between trauma and atypical depression comes from studies that exhibit down-regulation of HPA axis due to chronic stress. Some authors have called attention to the role of HPA axis in the etiology of different subtypes of depression. The atypical depression has been associated in some studies with higher rates of neglect/child abuse, family alcohol/drug disorder, high rates of psychiatric comorbidities, and chronicity of depression (77–80). Several studies have also demonstrated a hypoactivity of the HPA axis, a lower activity of CRH, hypocortisolism, and a decrease in activity of afferent noradrenergic pathways in depression with atypical features (73, 81, 82). In contrast, melancholic depression has been associated with a lower incidence of stressful events, lower rates of personality disorders, a lower incidence of suicide attempts, and a hyperactive of the HPA axis (79, 83–85). In this sense, our findings are in line with prior studies, where a pattern of HPA axis hypofunction and reduced secretion of CRH, mediated by an increased negative feedback, appear to be present in depressed patients evaluated in our study (73, 81).

Our results also demonstrate that depressed patients showed a significantly lower CAR after fludrocortisone, but not after dexamethasone compared with healthy controls. These data demonstrate that depressed patients have higher suppression of HPA axis in response to the MR agonist (fludrocortisone), but a similar suppression by GR agonist (dexamethasone), compared to healthy control subjects. Thus, our findings indicate the possibility of an imbalance between GR and MR, with increased MR activity in depressed patients compared with controls.

Although studies of literature have proved the importance of MR in depression, the results about the role of MR in depression are inconsistent. While some studies, ours included, showed increased MR activity, other studies showed that MR function is reduced in depression. MR function can be assessed by MR antagonist (spironolactone), this compound is able to activate the HPA axis blocking MR mediated negative feedback. Young et al. (52) showed a significant increase in cortisol levels in patients treated with spironolactone. Based on these data, the authors suggest that MR activity is increased in patients with depression compared with controls and that the depression is accompanied by a shift in the balance between GR and MR (52). Furthermore, studies have demonstrated in depressed patients an up-regulated MR gene expression in the hypothalamus (86), down-regulation of hippocampal MR in response to antidepressants (87), and reduced residual symptoms in euthymic patients with bipolar disorder (88), suggesting that blocking MR might be promising from a therapeutic perspective. On the other hand, Otte et al. (50) examined the response to antidepressants through stimulation and blockade of MR and found decreased plasma cortisol levels in depressed patients treated with fludrocortisone as adjunct to escitalopram and that the stimulation of MR with fludrocortisone accelerated the response to treatment. Furthermore, the combination

of spironolactone and escitalopram increased plasma cortisol levels during treatment (50). There are also studies that suggest that depressed suicide victims showed decreased MR messenger RNA in the hippocampus compared with healthy controls (89). Recently Lembke et al. (49) published a study showing that individuals with PMD compared to healthy control subjects have diminished feedback inhibition of the HPA axis in response to the MR agonist fludrocortisone (49). Our group recently published (60) a study with treatment-resistant depression (TRD) patients showing that TRD had higher cortisol compared with controls after (a) the effect of combined GR/MR stimulation with prednisolone; (b) the effect of prednisolone with the MR antagonist spironolactone; and (c) the effect of spironolactone alone. In healthy controls, spironolactone increased cortisol compared to placebo. The co-administration of spironolactone with prednisolone in controls decreases the suppressive effects of prednisolone. In contrast, in TRD, spironolactone did not increase cortisol compared to placebo and spironolactone with prednisolone had no effect on the suppressive effects of prednisolone. Our data confirmed that TRD is associated with hypercortisolism and these patients no longer show an HPA axis response to the administration of a MR antagonist, suggesting that there is a MR malfunctioning, such as a down-regulation (60). Therefore, these findings suggest that dysregulation of the HPA axis in depression is partially attributable to an imbalance between GR and MR suggesting MR is a promising approach to improve antidepressant treatment in TRD (60).

With regard to GR, there are several studies in the literature with dexamethasone (alone or in combination with CRH) in depression. Most of them have shown an increased activity of the HPA axis in depressive patients compared to healthy controls, associated with hypercortisolemia and reduced inhibitory feedback. These findings suggest that GR function is impaired in major depression, resulting in reduced GR-mediated negative feedback on the HPA axis (34, 41–43, 90, 91). In contrast, in our study, as well as the study of Vreeburg et al. (24) and Gervasoni et al. (92), we did not find cortisol non-suppression by GR agonist (dexamethasone) in the depressed groups. However, most studies that found more non-suppression after dexamethasone among depressed subjects were conducted among more severely depressed patients with melancholic, psychotic, or bipolar depression (43, 91, 93), unlike our sample that consisted predominantly of patients with unipolar depression and ELS. Furthermore, studies have demonstrated that psychotic depression was most clearly associated with prominent non-suppression, whereas the non-suppression rate in non-melancholic was low (73, 74, 81–83, 85).

Concerning the evaluation of impact of ELS in HPA axis response to challenges with GR and MR agonist in depression, our findings indicate that patients with ELS show suppression of salivary cortisol levels after fludrocortisone (MR agonist) and dexamethasone (GR agonist), indicating that patients with ELS are equally sensitive to both GR and MR. In contrast, in depressed patients without ELS and controls, such suppression after fludrocortisone was not found. Patients without ELS and controls showed only suppression by dexamethasone.

However, when we control the data for depression scores (HAMD), BMI and use CTQ scores as continuous measures correlating with CAR AUC (nmol × h/L) after placebo vs.

fludrocortisone vs. dexamethasone, the data retain the differences for ELS between after fludrocortisone (MR agonist) but not after dexamethasone (GR agonist), in the same line for depressive patients without ELS the data retain the differences for ELS between after fludrocortisone (MR agonist) but now as well as after dexamethasone (GR agonist). This data may suggest that controlling depression scores, CTQ scores measures the higher severity of childhood trauma and depressive symptoms increase the MR malfunction (60). Thus, our data indicate differences in the functioning of the HPA axis between depressed patients with and without ELS and suggest that patients with ELS are more sensitive to MR agonist than patients without ELS. Therefore, these findings suggest that ELS could be fundamental to impairment of MR function, as found in our study.

Although studies are still restricted, it seems a consensus that ELS is associated with modification of the HPA axis in the first stages of life, which leads to a biological vulnerability to developing depression in adulthood (15, 58, 94). Since the HPA axis is activated in response to stressors, early life stressful events may also have an etiologically significant role in the HPA axis abnormalities found in depression. Increasing evidence indicates that childhood neglect and abuse are risk factors for adult onset depression (14). It has been concluded from these studies that ELS may lead to disruptions in HPA axis functioning and that factors such as age of maltreatment, parental responsiveness, subsequent exposure to stressors, type of ELS, and type of psychopathology or behavioral disturbance displayed may influence the degree and pattern of HPA disturbance (14, 95). Although, there is consensus in the literature that ELS is associated with modification of the HPA axis, the data about the functioning of GR and MR in subjects with ELS are still limited and most studies assess only GR function (8, 55, 57, 58). In this sense, genetics studies in rodents have shown that ELS has epigenomic effects by altering DNA methylation of the GR gene promoter in the hippocampus, leading to functional impairment of the GR and consequently impaired feedback regulation and increased stress responsiveness (96). Still about the role of the ELS in GR, the results of studies with neuroendocrine tests are inconsistent. While, the studies of Heim et al. (8) with abused men with current major depression and Tyrka et al. (57) with healthy adults with parental loss during childhood showed non-suppression by Dex/CRH test, suggesting a decrease of GR activity in subjects with ELS. On the other hand, the study of Newport et al. (55) suggests increased GR activity in women with a history of child abuse and major depression. Moreover, no studies were found in the literature evaluating the role of the ELS specifically in the MR functioning. Thus, because depression is associated with an imbalance between GR and MR (15, 32, 34–36) and based on the data of the literature that demonstrate the influence of ELS in the GR and MR functioning (8, 55, 57). We also conducted separate analyses in depressed patients with and without ELS, in addition to the analysis performed between groups vs. challenge, in order to better investigate our hypothesis that the ELS results in a persistent dysfunction of GR/MR receptors, leading to MR malfunction, in adulthood depressive patient.

Several limitations of the current study should be considered. First, the sample size was relatively small, particularly the subgroup of depressed patients without ELS that reduces the statistical

power of our results. Therefore, it is important that our results be interpreted with caution given the sample size. However, despite the limitation of size of our sample and lack of statistical power of our results, according to our knowledge to date, this is the first study published with neuroendocrine challenges that specifically evaluate the functioning of MR in depressive patients with ELS. Second, is the reliance on retrospective self-report questionnaire for investigation of ELS, as the CTQ, used in our study, which is subject to simple forgetting and reporting biases due to mood state of the patient. Third, we did not apply specific instruments to describe our sample with regard to subtypes of melancholic and atypical depression, which could contribute to a better understanding of our neuroendocrine findings. Another potential confounder for our study is that we did not characterize our sample with respect to depressive episodes with or without psychotic features and number of previous depressive episodes, which can influence our biological outcomes. In addition, all our patients were taking antidepressant, which also may have affected the results. Although, this is possible, Kunugi et al. (91) demonstrated that hormonal measures did not differ between patients receiving medication and patients without medication on admission, indicating that medication status did not affect Dex/CRH test results (91). This observation is in line with the finding that the presence or absence of antidepressant treatment and the type and number of antidepressant treatments during the index episode had no effect on hormonal responses to the Dex/CRH test (97). It might also be useful to allow comparison of male and female subjects to ascertain, whether sex steroids and menopausal status can influence HPA axis dysfunction and other hormones like ACTH and aldosterone, the most selective hormone to bind to MR, which could be measured concomitantly to improve the overall assessment of MR sensitivity and function (30). Another limitation in our study is that we evaluated the HPA axis response to challenges with dexamethasone and fludrocortisone and assume that the observed HPA axis suppression is predominantly due to dexamethasone binding at GR, but dexamethasone can also bind to MR and that suppression is predominantly due to fludrocortisone binding at MR, but fludrocortisone can also bind to GR. Indeed, it is possible that fludrocortisone effect might be due in part to minor effects on GR and dexamethasone on MR. Thus, as well as depression needs to be further investigated as to the role of MR receptors in regulating the inhibitory feedback of the HPA axis, changes that ELS generates in the HPA axis need further elucidation (98). Therefore, future studies with larger samples and longitudinal designs to assess the influence of ELS in treatment response with tests that assess both GR and MR, such as prednisolone (a mixed agonist GR/MR), are needed.

CONCLUSION

According to our knowledge to date, this is the first study to evaluate HPA axis response to MR stimulation in depressive patients with and without ELS. Our findings indicate that MR activity is increased in depressed patients compared with controls. Furthermore, in spite of the previous limitations described, in depressed patients with ELS, controlling severity of depression, childhood trauma, and BMI there was suppression by fludrocortisone,

indicating that patients with ELS are sensitive to MR agonists. In contrast, we find suppression in depressed patients without ELS after both MR and GR agonist. These data could suggest that patients with ELS could be more sensitive to MR agonist than patients without ELS and that ELS could trigger changes in MR activity, but not in GR that might explain the occurrence of distinct results in the subgroups of depression.

However, for better understanding the mechanism by which exposure to ELS leads to such impairment in depression, future studies with larger samples and longitudinal designs ideally should also consider the Environment vs. Gene interaction model. Therefore, once we confirm these data we may develop approaches to early intervention, including new pharmacologic targets and psychoeducational strategies, among others.

ACKNOWLEDGMENTS

To Fabio Camacho, who helped with style corrections and grammar. The study was supported by CNPq, CAPES, FAEPA, and FAPESP grants.

REFERENCES

- Kendler KS, Sheth K, Gardner CO, Prescott CA. Childhood parental loss and risk for first-onset of major depression and alcohol dependence: the time-decay of risk and sex differences. *Psychol Med* (2002) 32:1187–94. doi:10.1017/S0033291702006219
- Heim C, Newport J, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* (2000) 284:592–7. doi:10.1001/jama.284.5.592
- Fergusson DM, Swain-Campbell NR, Horwood LJ. Does sexual violence contribute to elevated rates of anxiety and depression in females? *Psychol Med* (2002) 32:991–6. doi:10.1017/S0033291702005986
- Cohen P, Brown J, Smalley E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. *Dev Psychopathol* (2001) 13:981–99. doi:10.1017/S0954579401004126
- Martins CMS, Tofoli SMC, Baes CVW, Juruena ME. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. *Psychol Neurosci* (2011) 4:219–27. doi:10.3922/j.psns.2011.2.007
- Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003) 100:14293–6. doi:10.1073/pnas.2336126100
- Miniati M, Rucci P, Benvenuti A, Frank E, Buttenfield J, Giorgi G, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of depression in patients with and without a history of emotional and physical abuse. *J Psychiatr Res* (2010) 44:302–9. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.09.008
- Heim C, Mletzko T, Purcell D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* (2008) 63:398–405. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.002
- Tofoli SMC, Baes CVW, Martins CMS, Juruena ME. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci* (2011) 4:229–34. doi:10.3922/j.psns.2011.2.008
- Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* (2003) 43:60–6. doi:10.1016/S0018-506X(02)00016-8
- Juruena ME, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr* (2004) 26:189–201. doi:10.1590/S1516-44462004000300009
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand* (2007) 115:90–103. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x
- Mello AE, Juruena ME, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, et al. Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev Bras Psiquiatr* (2007) 29:513–8. doi:10.1590/S1516-44462007000500004
- Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology* (2005) 30:162–78. doi:10.1016/j.psneuen.2004.07.001
- Baes CVW, Tofoli SMC, Martins CMS, Juruena ME. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress – a systematic review. *Acta Neuropsychiatr* (2012) 24:4–15. doi:10.1111/j.1601-5215.2011.00610.x
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* (1997) 61:2539–49. doi:10.1016/S0024-3205(97)01008-4
- Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* (2004) 7:29–37. doi:10.1080/10253890410001667205
- Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev* (2010) 35:97–103. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.011
- Wilhelm I, Born J, Kadielka BM, Schlotz W, Wust S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* (2007) 32:358–66. doi:10.1016/j.psneuen.2007.01.008
- Wust S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response – normal values and confounds. *Noise Health* (2000) 2:79–88. Available from: <http://www.noiseandhealth.org/text.asp?2000/2/7/79/31739>
- Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry* (2003) 160:1890–1. doi:10.1176/appi.ajp.160.10.1890
- Stedler C, Miller GE. Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* (2005) 114:697–705. doi:10.1037/0021-843X.114.4.697
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* (2009) 72:67–73. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* (2009) 66:617–26. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50
- Adam EK, Doane LD, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology* (2010) 35:921–31. doi:10.1016/j.psneuen.2009.12.007
- Vrshek-Schallhorn S, Doane LD, Mineka S, Zinbarg RE, Craske MG, Adam EK. The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychol Med* (2013) 43:483–93. doi:10.1017/S0033291712001213
- Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* (2001) 49:391–404. doi:10.1016/S0006-3223(00)01088-X
- Spencer RL, Young EA, Choo PH, McEwen BS. Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid. *Brain Res* (1990) 514:37–48. doi:10.1016/0006-8993(90)90433-C
- de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* (1998) 19:269–301. doi:10.1210/er.19.3.269
- Grossmann C, Scholz T, Rochel M, Bumke-Vogt C, Oelkers W, Pfeiffer AFH, et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. *Eur J Endocrinol* (2004) 151:397–406. doi:10.1530/eje.0.1510397
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* (2005) 6:463–75. doi:10.1038/nrn1683
- Reul JM, Giesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* (2000) 405:235–49. doi:10.1016/S0014-2999(00)00677-4
- Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Checkley SA, English J, Kerwin RW, et al. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry* (2002) 51:922–30. doi:10.1016/S0006-3223(01)01314-2

34. Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology* (2006) 189:225–35. doi:10.1007/s00213-006-0555-4
35. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* (2008) 31:464–8. doi:10.1016/j.tins.2008.06.006
36. Juruena MF, Pariante CM, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S. The prednisolone suppression test in depression: dose-response and changes with antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* (2010) 35:1486–91. doi:10.1016/j.psycheneu.2010.04.016
37. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* (1976) 33:1051–8. doi:10.1001/archpsyc.1976.01770090041003
38. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* (1981) 38:15–22. doi:10.1001/archpsyc.1981.01780260017001
39. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* (1993) 150:1618–29.
40. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Cleare AJ. The development and application of the prednisolone suppression test in psychiatry: a novel tool for assessing glucocorticoid and mineralocorticoid receptor function. *Mind* (2010) 119:115–22. Available from: <http://scholar.google.com.br/scholar?oi=bibs&hl=pt-BR&cluster=12028518518942534865>
41. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* (1982) 140:292–304. doi:10.1192/bjp.140.3.292
42. Galard R, Catalán R, Castellanos JM, Gallart JM. Plasma corticotrophin releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* (2002) 51:463–8. doi:10.1016/S0006-3223(01)01273-2
43. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord* (2007) 100:65–73. doi:10.1016/j.jad.2006.09.021
44. Arana G, Baldessarini R, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* (1985) 42:1192–204. doi:10.1001/archpsyc.1985.01790350067012
45. von Bardeleben U, Holsboer E. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry* (1991) 29:1042–50. doi:10.1016/0006-3223(91)90360-X
46. Hesser I, Yassouridis A, Holsboer E. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* (1994) 28:341–56. doi:10.1016/0022-3956(94)90017-5
47. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry* (2009) 194:342–9. doi:10.1192/bjp.bp.108.050278
48. Buckley TM, Mullen BC, Schatzberg AF. The acute effects of a mineralocorticoid receptor (MR) agonist on nocturnal hypothalamic-adrenal-pituitary (HPA) axis activity in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* (2007) 32:859–64. doi:10.1016/j.psycheneu.2007.05.016
49. Lembke A, Gomez R, Tenkzon L, Keller J, Cohen G, Williams GH, et al. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary-adrenal activity in humans with psychotic major depression. *Psychoneuroendocrinology* (2013) 38:115–21. doi:10.1016/j.psycheneu.2012.05.006
50. Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, et al. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res* (2010) 44:339–46. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.10.006
51. Hesser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, Holsboer E. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* (2000) 25:13–8. doi:10.1016/S0306-4530(00)00006-8
52. Young EA, Lopez JE, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* (2003) 60:24–8. doi:10.1001/archpsyc.60.1.24
53. Bremner DJ. Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* (2003) 12:271–292. doi:10.1016/S1056-4993(02)00098-6
54. Bugental DB, Martorell GA, Barrera V. The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Horm Behav* (2003) 43:237–44. doi:10.1016/S0018-506X(02)00008-9
55. Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* (2004) 55:10–20. doi:10.1016/S0006-3223(03)00692-9
56. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* (2008) 65:190–200. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
57. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, et al. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry* (2008) 63:1147–54. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.011
58. Carpenter LL, Ross NS, Tyrka AR, Anderson GM, Kelly M, Price LH. Dex/CRH test cortisol response in outpatients with major depression and matched healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* (2009) 34:1208–13. doi:10.1016/j.psycheneu.2009.03.009
59. Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2009) 33:889–94. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.04.011
60. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* (2013) 27(12):1169–79. doi:10.1177/0269881113499205
61. Jarcho MR, Slavich GM, Tylova-Stein H, Wolkowitz OM, Burke HM. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biol Psychol* (2013) 93:150–8. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.01.018
62. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association (1994).
63. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1960) 23:56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
64. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* (1994) 151:1132–6.
65. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* (1998) 59:22–33.
66. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* (2000) 22:106–15. doi:10.1590/S1516-44462000000300003
67. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* (2006) 163:1905–17. doi:10.1176/appi.ajp.163.11.1905
68. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahlqvist A, et al. Development and validation of a brief screening version of the childhood trauma questionnaire. *Child Abuse Negl* (2003) 27:169–90. doi:10.1016/S0145-2134(02)00541-0
69. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Rev Saude Publica* (2006) 40:249–55. doi:10.1590/S0034-89102006000200010
70. Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1996) 44:157–61. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.645466.x
71. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* (2003) 28:916–31. doi:10.1016/S0306-4530(02)00108-7
72. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* (2001) 62:41–6. Available from: <http://www.psychiatrist.com/private/supplement/v62s17/v62s1708.pdf>

73. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* (2002) 7:254–75. doi:10.1038/sj.mp.4001032
74. Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr* (2007) 29:19–26. doi:10.1590/S1516-44462007000500005
75. Yehuda R, Seckl JR. Minireview: stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology* (2011) 152:4496–503. doi:10.1210/en.2011-1218
76. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* (1997) 42:680–6. doi:10.1016/S0006-3223(96)00489-1
77. Sullivan PF, Kessler RC, Kendler KS. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* (1998) 155:1398–1406.
78. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* (2003) 60:817–26. doi:10.1001/archpsyc.60.8.817
79. Coryell W. The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand* (2007) 433:31–6. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00960.x
80. Withers AC, Tarasoff JM, Stewart JW. Is depression with atypical features associated with trauma history? *J Clin Psychiatry* (2013) 74:500–6. doi:10.4088/JCP.12m07870
81. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* (2002) 53:65–71. doi:10.1016/S0022-3999(02)00429-4
82. Antonijevic JA. Depressive disorders – Is it time to endorse different pathophysiology? *Psychoneuroendocrinol* (2006) 31:1–15. doi:10.1016/j.psneuen.2005.04.004
83. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* (2011) 73:114–26. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
84. Paslakis G, Krumm B, Gilles M, Schwegler U, Heuser I, Inga R, et al. Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: comparison between 24-h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test. *Psychoneuroendocrinol* (2011) 36:691–8. doi:10.1016/j.psneuen.2010.10.002
85. O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinol* (2012) 37:1589–99. doi:10.1016/j.psneuen.2012.03.009
86. Wang SS, Kamphuis W, Huilinga I, Zhou JN, Swaab DF. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psychiatry* (2008) 13:786–99. doi:10.1038/mp.2008.38
87. Yau JL, Noble J, Hilberd C, Seckl JR. Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* (2001) 306:161–4. doi:10.1016/S0304-3940(01)01890-0
88. Juruena MF, Gama CS, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS. Improved stress response in bipolar affective disorder with adjunctive spironolactone (mineralocorticoid receptor antagonist): case series. *J Psychopharmacol* (2009) 23:985–7. doi:10.1177/0269881108092121
89. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* (1998) 43:547–73. doi:10.1016/S0006-3223(97)00484-8
90. Piennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* (2005) 57:336–42. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.017
91. Kunugi H, Ida I, Ohashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study. *Neuropsychopharmacology* (2006) 31:212–20. doi:10.1038/sj.npp.1300868
92. Gervasoni N, Bertschy G, Osiek C, Perret G, Denis R, Golar J, et al. Cortisol responses to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res* (2004) 38:553–7. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.04.008
93. Ohashi T, Otsabo T, Oshima A, Nakagome K, Higuchi T, Kamijima K. Longitudinal neuroendocrine changes assessed by dexamethasone/CRH and growth hormone releasing hormone tests in psychotic depression. *Psychoneuroendocrinol* (2008) 33:152–61. doi:10.1016/j.psneuen.2007.10.011
94. Glover V, O'Connor TG. Effects of antenatal stress and anxiety: implications for development and psychiatry. *Br J Psychiatry* (2002) 180:389–91. doi:10.1192/bjp.180.5.389
95. Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry* (2009) 66:69–75. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.030
96. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* (2004) 7:847–854. doi:10.1038/nn1276
97. Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, et al. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric inpatients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* (2003) 28:2169–78. doi:10.1038/sj.npp.1300280
98. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* (1992) 267:1244–52. doi:10.1001/jama.1992.03480090092034. Erratum in: *JAMA* (1992) 268:200.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 07 July 2013; **accepted:** 04 January 2014; **published online:** 24 January 2014.
Citation: Baes CW, Martins CMS, Tojoli SMC and Juruena MF (2014) Early life stress in depressive patients: HPA axis response to GR and MR agonist. *Front. Psychiatry* 5:2. doi: 10.3389/fpsy.2014.00002

This article was submitted to *Schizophrenia*, a section of the journal *Frontiers in Psychiatry*.

Copyright © 2014 Baes, Martins, Tojoli and Juruena. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.