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

**Estresse Precoce e Alterações do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) na
Depressão**

Ribeirão Preto
2012

CRISTIANE VON WERNE BAES

**Estresse Precoce e Alterações do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) na
Depressão**

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

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena

Ribeirão Preto

2012

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

Estresse precoce e alterações do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão/ Cristiane von Werne Baes; orientador: Mario Francisco Juruena- Ribeirão Preto, 2012.

163 p.

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

1. Estresse Precoce; 2. Depressão; 3. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; 4. Cortisol; 5. Receptores Glicocorticóides; 6. Receptores Mineralocorticóides.

Nome: Cristiane von Werne Baes

Título: Estresse precoce e alterações do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre 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: _____

Dedicatória

Aos meus pais e minhas irmãs, que sempre
estiveram ao meu lado, me incentivaram e me deram asas para voar...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Paulo e Noeli, por me colocarem no mundo, por sempre acreditarem em mim, 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. AMO VOCÊS!

Agradeço ao professor Dr. Mario Francisco Juruena pelos inestimáveis conhecimentos transmitidos não só científicos, mas ensinamentos de vida, pela amizade, pelo acolhimento nos momentos de angústia e compartilhamento de cada conquista e acima de tudo por ter acreditado em mim e ter me ajudado a chegar hoje aqui.

Às minhas mais que amigas, mais que colegas, minhas irmãs adotivas de coração, Camila, Sandra e Mari, pelo companherismo, por estarem sempre ao meu lado, por tornarem a minha vida bem melhor aqui em Ribeirão Preto. Sem vocês não seria possível esta minha conquista.

Ao Dr. Luis Paim Santos, ao Dr. Manoel Garcia Junior, à Dra. Maria da Graça Cantarelli, por acreditarem em mim, me incentivarem e me permitirem estar em Ribeirão Preto hoje.

Aos amigos do coração, amores da minha vida: William, Joana, Camila. Pena estarem agora tão longe... Sinto saudades. Obrigada, por fazerem parte da minha trajetória e por nunca me esquecerem mesmo eu estando agora longe.

Aos novos amigos que conquistei aqui: Roseane, Anita, Larissa, Mey, Luciana, Ricardo, Eduardo e Rubens que tornaram minha vida mais agradável e que foram fundamentais para a minha adaptação.

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

À Prof. Dra. Margaret de Castro por possibilitar as dosagens hormonais. Aos técnicos do laboratório de Endocrinologia, Lucimara, Adriana e José Roberto que me acudiram sempre que necessário por me auxiliarem na técnica de centrifugação do sangue e pelas suas inúmeras dicas e ensinamentos que me passaram durante as minhas visitas quase que diárias ao laboratório.

À toda equipe do Hospital Dia pela cooperação e pelos ensinamentos.

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. Estresse precoce e alterações do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão. Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2012. 163 f.

Introdução: Diversos estudos sugerem que o estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes na capacidade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) em responder ao estresse na vida adulta. O desequilíbrio do cortisol tem sido identificado como um correlato biológico dos transtornos depressivos. Essas anormalidades parecem estar relacionadas 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 (RM) e glicocorticóides (RG) nos tecidos do eixo HPA. Devido à grande variedade de estressores, assim como os diferentes subtipos de depressão, os achados dos estudos atuais têm sido inconsistentes. Dessa forma, necessitando de mais estudos para que se possa elucidar os mecanismos envolvidos na associação entre o estresse precoce e o desenvolvimento de quadros depressivos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a correlação entre Estresse Precoce e alterações no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal e na função dos receptores glicocorticóides e mineralocorticóides em pacientes depressivos. **Metodologia:** Foram recrutados inicialmente 30 sujeitos divididos em dois grupos: grupo de pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual ($n=20$) e grupo de controles ($n=10$). Posteriormente os pacientes foram divididos em outros dois grupos de acordo com o Estresse Precoce, compondo a amostra final por três grupos: grupo de pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce ($n=13$), grupo de pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce ($n=7$) e grupo de controles ($n=10$). Os pacientes foram avaliados por meio de entrevista clínica de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, para a confirmação do diagnóstico. Para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos foi aplicada a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D₂₁), sendo incluídos apenas pacientes com HAM-D₂₁ ≥ 17 . A presença de estresse precoce foi confirmada através da aplicação do Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI). Foram utilizados também a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), o Inventário de Depressão de Beck (BDI), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), a Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI), a Escala de Desesperança de Beck (BHS), a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) para a avaliação de sintomas psiquiátricos. A avaliação endócrina foi controlada por placebo, cego por parte dos controles e pacientes, não randomizado, com desenho de medidas repetidas, onde os efeitos da Fludrocortisona (0.5 mg) e da Dexametasona (0.5 mg) foram avaliados através do cortisol salivare plasmático. A secreção de cortisol plasmático e salivar foi avaliada nos sujeitos, após a administração de uma cápsula de Placebo, Fludrocortisona e Dexametasona às 22hs do dia anterior. O cortisol salivar foi coletado às 22h, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar e antes da coleta plasmática, nos dias seguintes após os desafios. **Resultados:** Na amostra de pacientes depressivos e controles, encontramos níveis significativamente menores de cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo entre os pacientes depressivos do que os controles. Encontramos também uma tendência dos pacientes apresentarem níveis maiores de cortisol salivar ao acordar do que os controles após a administração de Dexametasona. Quando avaliado o cortisol após a administração de Fludrocortisona, os pacientes apresentaram níveis significativamente menores de cortisol salivar 30 minutos após acordar e na Área Sob a Curva (AUC) do que os controles. Além disso, encontramos também uma tendência dos pacientes depressivos apresentarem níveis menores de cortisol salivar 60 minutos após acordar do que os controles. Quando comparados entre pacientes depressivos com presença e ausência de

Estresse Precoce e controles, encontramos uma tendência de os pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce apresentarem níveis menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles. As médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar não diferiram entre os pacientes com presença de Estresse Precoce e os controles e entre os pacientes do grupo presença e do grupo ausência de Estresse Precoce. Com relação aos níveis de cortisol salivar após a administração de Dexametasona entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles, os pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce apresentaram níveis significativamente maiores de cortisol salivar ao acordar do que os controles. Encontramos também uma tendência dos pacientes com ausência de Estresse Precoce apresentarem níveis maiores de cortisol salivar ao acordar do que os pacientes com presença de Estresse Precoce, porém não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes com presença de Estresse Precoce e os controles. **Conclusão:** Nossos dados demonstram uma hipoatividade do eixo HPA nos pacientes depressivos. Além disso, estes achados sugerem que esta desregulação do eixo HPA se deva em parte a uma diminuição da sensibilidade dos RG e uma hiperativação dos RM nos pacientes depressivos. No entanto, quando comparados pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce, os desafios com agonistas seletivos como a Dexametasona (agonista RG) e a Fludrocortisona (agonista RM) não foram capazes de detectar esta diferença fisiopatológica e distinguir entre os diferentes tipos de psicopatologia. Dessa forma, estes resultados sugerem que estudos com um agonista misto (RG/RM) como a Prednisolona teriam potencial para distinguir os pacientes depressivos com presença de estresse precoce.

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

ABSTRACT

Baes, CVW. Early Life Stress and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in depression. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2012. 163 f.

Introduction: Several studies suggest that stress in early stages of development can induce persistent changes in the ability of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis to respond to stress in adulthood. The imbalance of cortisol has been identified as a biological correlate of depressive disorders. These abnormalities seem to be related to changes in the ability of circulating glucocorticoids to practice their negative *feedback* on the secretion of HPA axis hormones through connecting to the mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid (GR) in the tissues of HPA axis. Due to the wide variety of stressors, as well as the different subtypes of depression, the findings of current studies have been inconsistent. Thus, more studies need to be able to elucidate the mechanisms involved in the association between Early Life Stress and the development of depression. **Objective:** The objective this study is to evaluate the correlation between of Early Life Stress and changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis and at receptors function glucocorticoid and mineralocorticoid in depressive patients. **Methodology:** We recruited 30 subjects initially divided into two groups: patients with current depressive episode (n =20) and control group (n = 10) Subsequently, patients were divided into two groups according to the Early Life Stress, making the final sample of three groups: depressive patients with Early Life Stress (n =13) group of depressive patients without Early Life Stress (n =7) and control group (n=10). Patients were evaluated by clinical interview according to the diagnostic criteria of DSM-IV to confirm the diagnosis. To evaluate the severity of depressive symptoms was applied to the Hamilton Depression Scale (HAM-D₂₁), and included only patients with HAM-D₂₁ ≥ 17 . The presence of Early Life Stress was confirmed by the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). We also used the Depression Rating Scale Montgomery-Asberg (MADRS), the Beck Depression Inventory (BDI), the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Scale for Suicide Ideation Beck (BSI), the Scale Beck Hopelessness (BHS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) for the assessment of severity psychiatric symptoms. Endocrine evaluation was placebo-controlled, blinded by the patients and controls, non-randomized design with repeated measures, where the effects of Fludrocortisone (0.5 mg) and dexamethasone (0.5 mg) were assessed using salivary cortisol and plasma. The secretion of plasma cortisol and salivary was evaluated in the subjects, after administration of a capsule of Placebo, Fludrocortisone and Dexamethasone to 22hs the previous day. The salivary cortisol was collected at 22h, on waking, 30 and 60 minutes after waking and before plasma collection in the following days after the challenges. **Results:** In these sample of depressed patients and controls, we found significantly lower levels of salivary cortisol around waking after administration of placebo in depressed patients than controls. We also found a trend for patients to have higher levels of salivary cortisol than controls on awakening after administration of Dexamethasone. When measured cortisol after administration of Fludrocortisone, patients showed significantly lower levels of salivary cortisol 30 minutes after waking and the Area Under the Curve (AUC) than controls. In addition, we also found a tendency for depressed patients showed lower levels of salivary cortisol 60 minutes after awakening than controls. When compared between depressed patients with and without Early Life Stress and controls, we found a tendency for depressed patients without Early Life Stress presented lower levels of salivary cortisol on awakening than controls. The mean salivary cortisol levels on waking did not differ between patients with Early Life Stress and controls and between patients with and without Early Life Stress. The levels of salivary cortisol after

Dexamethasone administration between depressed patients with and without Early Life Stress and controls, depressed patients without Early Life Stress had significantly higher levels of salivary cortisol on awakening than controls. We also found a trend for patients without Early Life Stress have higher levels of salivary cortisol upon waking than patients with Early Life Stress, but there were no significant differences between patients with Early Life Stress and controls. **Conclusion:** Our data show a hypoactivity of the HPA axis hypofunction in depressed patients. Moreover, these findings suggest that this dysregulation HPA axis is partly due to a decrease the sensitivity of RG and a hyperactivation of MRI in patients depressive. However, when compared depressed patients with presence and absence of Early Life Stress, the challenges with selective agonists as the Dexamethasone (agonist GR) and Fludrocortisone (agonist MR) were not able to detect this difference pathophysiological and distinguish between the different types of psychopathology. Thus, these results suggest that studies with a mixed agonist (GR/MR) such as Prednisolone have potential to distinguish the presence of depressive patients with Early Life Stress.

Keywords: Early life stress, Depression, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, Cortisol, Glucocorticoid Receptors, Mineralocorticoid Receptors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ANOVA	Análise da Variância
AVP	Vasopressina
AUC	Área Sob a Curva
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BHS	Escala de Desesperança de Beck
BSI	Escala de Ideação Suicida de Beck
BIS-11	Escala de Impulsividade de Barratt
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DHEA	Dehidro-Epi-androsterona
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
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
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
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAD-A	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão- Subescala de Ansiedade

HAD-D	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão- Subescala de Depressão
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
HC	Hospital das Clínicas
HD	Hospital Dia
Hist	História
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MADRS	Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
nmol/L	Nanomol por litro
OR	Odds Ratio
QUESI	Questionário Sobre Traumas na Infância
RG	Receptores Glicocorticóides
RM	Receptores Mineralocorticóides
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for Social Science
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Transtorno de Personalidade
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-student
χ^2	Chi-square

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1- Pontuação e classificação do Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	42
Tabela 3.2- Pontuação e classificação do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	43
Tabela 3.3- Pontuação e classificação da Escala de Desesperança de Beck (BHS).....	44
Tabela 3.4- Pontuação e classificação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD).....	45
Tabela 3.5- Classificação dos subtipos de Estresse Precoce de acordo com a gravidade	47
Tabela 3.6- Procedimentos do Protocolo Endócrino.....	48
Tabela 3.7- Categoria da intensidade de correlação para os valores de r	51
Tabela 4.1- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral.....	53
Tabela 4.2- Distribuição da gravidade de Estresse Precoce entre pacientes depressivos com Presença e com Ausência de Estresse Precoce e controles de acordo com os subtipos.....	56
Tabela 4.3- Quantidade de subtipos de Estresse Precoce.....	57
Tabela 4.4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de acordo com o Estresse Precoce	58
Tabela 4.5- Distribuição da pontuação do QUESI entre os grupos.....	60
Tabela 4.6- Comparação da sintomatologia psiquiátrica entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles.....	63
Tabela 4.7- Cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles, após a administração de Placebo ($AUC_{Placebo}$), Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) às 22.00 h (no dia anterior) e porcentagem de supressão pela Dexametasona e Fludrocortisona	72
Tabela 4.8- Cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles, após a administração de Placebo ($AUC_{Placebo}$), Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) às 22.00 h (no dia anterior) e porcentagem de supressão pela Dexametasona e Fludrocortisona	75
Tabela 4.9- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo	80

Tabela 4.10- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo	82
Tabela 4.11- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce	85
Tabela 4.12- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce	89
Tabela 4.13- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em controles	91
Tabela 4.14- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona	93
Tabela 4.15- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona.....	94
Tabela 4.16- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce	96
Tabela 4.17- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce	97
Tabela 4.18- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em controles	99
Tabela 4.19- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona	100
Tabela 4.20- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona.....	102
Tabela 4.21- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce	105

Tabela 4.22- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce	108
Tabela 4.23- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em controles	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1- Diagrama esquemático do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal(HPA), descrevendo a regulação e o <i>feedback</i> negativo (-) do cortisol via os receptores de glicocorticóides (RGs) e de mineralocorticóides (RMs).....	29
Figura 1.2- Estados associados à hiperativação ou hipoativação do eixo HPA.....	30
Figura 3.1- Fórmula para o cálculo da área sob a curva	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4.1- Dados do escore total do QUESI.....	61
Gráfico 4.2- Dados da distribuição do Estresse Precoces segundo os subtipos do QUESI.....	62
Gráfico 4.3- Cortisol salivar em pacientes depressivos às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	64
Gráfico 4.4- Cortisol salivar em controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	65
Gráfico 4.5- Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	66
Gráfico 4.6- Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoces às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	67
Gráfico 4.7- Cortisol salivar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoces às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	67
Gráfico 4.8- Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoces às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	68
Gráfico 4.9- Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoces e controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.....	69
Gráfico 4.10- Cortisol salivar em pacientes depressivos, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$).....	70
Gráfico 4.11- Cortisol salivar em controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$).....	71
Gráfico 4.12- Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$).....	71

Gráfico 4.13- Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior) entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC _{0-30'-60'})	73
Gráfico 4.14- Cortisol salivar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minutos), 30 e 60 minutos após acordar (AUC _{0-30'-60'})	74
Gráfico 4.15- Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC _{0-30'-60'})	74
Gráfico 4.16- Cortisol plasmático em pacientes depressivos após a administração às 22.00 h (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona	76
Gráfico 4.17- Cortisol plasmático em controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior).....	77
Gráfico 4.18- Comparação do cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior)	77
Gráfico 4.19- Cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior).....	78
Gráfico 4.20- Cortisol plasmático em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior).....	79
Gráfico 4.21- Comparação do cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior)	79
Gráfico 4.22- Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de placebo em pacientes depressivos e controles	81
Gráfico 4.23- Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de placebo em pacientes depressivos e controles	81
Gráfico 4.24- Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de placebo em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles.....	83

Gráfico 4.25- Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de placebo em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles	83
Gráfico 4.26- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce.....	86
Gráfico 4.27- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAM-D.....	86
Gráfico 4.28- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da MADRS	87
Gráfico 4.29- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 min), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$) após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce.....	87
Gráfico 4.30- Correlação negativa entre os níveis de cortisol plasmático após a administração de Placebo e os sintomas de impulsividade avaliados através dos escores do BIS-11 em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce.....	88
Gráfico 4.31- Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático após a administração de Placebo e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce.....	88
Gráfico 4.32- Correlação positiva entre o aumento dos níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo e o aumento da desesperança avaliada através dos escores do BHS em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce	90
Gráfico 4.33- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) da administração de Placebo e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em controles	92

Gráfico 4.34- Correlação negativa entre o cortisol salivar 60 minutos após acordar em controles após a administração de Placebo e os sintomas de impulsividade avaliados através dos escores do BIS-11.....	92
Gráfico 4.35- Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de dexametasona em pacientes depressivos e controles.....	93
Gráfico 4.36- Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de dexametasona em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles	95
Gráfico 4.37- Correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Dexametasona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total.....	98
Gráfico 4.38- Correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 min), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$) após a administração de Dexametasona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce.....	98
Gráfico 4.39- Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de fludrocortisona em pacientes depressivos e controles.....	101
Gráfico 4.40- Níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles após a administração de fludrocortisona.....	101
Gráfico 4.41- Níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles após a administração de fludrocortisona.....	101
Gráfico 4.42- Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de fludrocortisona em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles.....	103
Gráfico 4.43- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D	106
Gráfico 4.44- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar antes da coleta plasmática em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D.....	106

Gráfico 4.45- Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D.....	107
Gráfico 4.46- Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas ansiosos avaliados através da HAD-A.....	107
Gráfico 4.47- Correlação negativa entre o aumento do cortisol salivar ao acordar após a administração de Fludrocortisona e a diminuição da gravidade do Estresse precoce avaliado através dos escores do QUESI Total em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce.....	109
Gráfico 4.48- Correlação negativa entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a diminuição da ideação suicida avaliada através do BSI	109
Gráfico 4.49- Correlação negativa entre aumento dos níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e diminuição da gravidade dos sintomas depressivos avaliados através dos escores da MADRS	110
Gráfico 4.50- Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) a administração de Fludrocortisona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em controles	112
Gráfico 4.51- Correlação negativa entre o aumento dos níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Fludrocortisona e a diminuição dos sintomas de desesperança avaliados através dos escores do BHS em controles ...	112

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	24
2 - OBJETIVOS.....	34
2.1. Geral	35
2.2. Específicos.....	35
3 - METODOLOGIA	36
3.1. Contexto do Estudo	37
3.2. Amostra	37
3.2.1. Critérios de Inclusão	37
3.2.2. Critérios de Exclusão.....	38
3.3. Delineamento do Estudo.....	38
3.4. Avaliação Psicométrica	38
3.5. Avaliação Endócrina	47
3.6. Aspectos Éticos	49
3.7. Análise Estatística	50
4 - RESULTADOS.....	52
4.1. Resultados da Avaliação Clínica.....	53
4.1.1. Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral.....	53
4.1.2. Caracterização da amostra de acordo com o Estresse Precoce.....	55
4.1.3. Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de acordo com o Estresse Precoce	57
4.1.4. Avaliação do Estresse Precoce entre os grupos de acordo com o QUESI	60
4.1.5. Avaliação dos sintomas psiquiátricos entre os grupos	63
4.2. Resultados da Avaliação Endócrina	64
4.2.1. Cortisol Salivar avaliado pela MANOVA para medidas repetidas em pacientes depressivos e controles	64
4.2.2. Cortisol Salivar avaliado pela MANOVA para medidas repetidas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles	66
4.2.3. Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h, entre o acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC _{0-30'-60'}).....	69
4.2.4. Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC _{0-30'-60'}).....	73
4.2.5. Cortisol plasmático após administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona em pacientes depressivos e controles.....	76
4.2.6. Cortisol plasmático após administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles.....	78
4.2.7. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo	80

4.2.8. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo	82
4.2.9. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (do dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles.....	84
4.2.10. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona.....	93
4.2.11. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona.....	94
4.2.12. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles.....	95
4.2.13. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona.....	100
4.2.14. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona	102
4.2.15. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles.....	103
5 - DISCUSSÃO.....	113
5.1. Avaliação Clínica	114
5.2. Avaliação Endócrina	117
6 - CONCLUSÕES	120
7 - REFERÊNCIAS	122
ANEXOS	136
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	137
Anexo B - Ficha Sócio-demográfica	140
Anexo C - Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.....	142
Anexo D - Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton.....	143
Anexo E - Escala de Depressão de Montgomery- Asberg (MADRS)	147
Anexo F - Inventário de Depressão de Beck (BDI)	149
Anexo G - Inventário de Ansiedade Beck (BAI)	151
Anexo H - Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI).....	152
Anexo I - Escala de Desesperança de Beck (BHS)	155
Anexo J - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)	156
Anexo K - Escala de Impulsividade de Barrat (BIS-11)	157
Anexo L - Questionário Sobre Traumas na Infância.....	158
Anexo M - Folha de Aprovação do Comitê de Ética	159
Anexo N - Atividades desenvolvidas durante o período de março de 2010 a janeiro de 2012.....	160

1 - INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica, altamente recorrente e de longa duração (Ramana, et al., 1995; Kanai et al., 2003; Fleck et al., 2009). Segundo os critérios do DSM-IV, é caracterizada por tristeza, perda de interesse em atividades e diminuição da energia. Outros sintomas podem estar presentes como: perda de confiança e auto-estima, culpa imprópria, pensamentos de morte e suicídio, diminuição da concentração, distúrbio do sono e apetite. Os depressivos ainda podem apresentar uma multiplicidade de sintomas somáticos, podendo a gravidade variar de leve a muito grave (APA, 2002).

Afeta pessoas em qualquer fase da vida, no entanto, a incidência é mais alta entre os 25 e os 30 anos (Lewinsohn, 1989). Além disso, a prevalência do transtorno é de duas a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens (Fleck et al., 2009; Kessler et al., 2005a). Estima-se que dos pacientes deprimidos, de 30 a 50% não se recuperam totalmente (Quraishi & Frangou, 2002; Rozenthal et al., 2004). Aproximadamente 80% dos indivíduos que receberam tratamento para um episódio depressivo apresentarão um segundo episódio, sendo quatro a média de episódios ao longo da vida (Kupfer, 1991; Fava et al., 2006; Fleck et al., 2009), 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 & Juruena, 2001). Estudos estimam que os tratamentos antidepressivos disponíveis atualmente sejam ineficazes em 30-50% dos casos considerados como depressivos resistentes ao tratamento (DRT), isto é, não respondem integralmente ao antidepressivo quando o tratamento é realizado na dose e duração adequada (Souery et al., 1999; Fava, 2003).

A depressão está frequentemente associada com incapacitação funcional, acarretando significativos prejuízos na vida social, laboral e familiar do paciente (Wells et al., 1989; Broadhead et al., 1990). São altos os números de divórcios (Kessler et al. 1998) e problemas financeiros graves nos indivíduos (Judd et al., 1996). 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 de serviços médicos. Nos anos 90, foi estimada como a quarta causa de incapacitação, em uma escala global para comparação de várias doenças. A previsão para o ano 2020 é que a depressão será a segunda causa de incapacitação em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento (Murray & Lopez, 1997).

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, sendo que cerca de 15 a 20% dos pacientes depressivos cometem suicídio (Goodwin & Jamison, 1990). Além disso, a depressão tem sido associada a várias anormalidades biológicas incluindo: alterações vasculares, alterações da função autonômica, hipercoagulabilidade e hiperatividades 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 mais tarde e está relacionada a má resposta ao tratamento nesses pacientes (Danese et al., 2009).

A depressão é uma doença multifatorial, envolvendo fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Existem evidências consideráveis que demonstram a importância do componente genético na etiologia dessa patologia. Estudos feitos com gêmeos univitelinos e bivitelinós 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 no desencadeamento dos 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 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).

Além disso, as experiências adversas no início da vida têm sido associadas a aumentos significativos no risco de desenvolver depressão na idade adulta, particularmente em resposta a estressores adicionais (Heim et al., 2000; Fergusson et al., 2002; Cohen et al., 2001). Entre os fatores associados à depressão na vida adulta, encontram-se a exposição aos estressores na infância, como os abusos e as negligências, a morte dos pais ou substitutos, as privações materna ou paterna por abandono, separações ou divórcios, entre outros (Zavaschi et al., 2002).

O estresse precoce, definido por Bernstein et al. 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). Em crianças e adolescentes pode aumentar o risco de problemas comportamentais, incluindo comportamentos internalizantes e externalizantes. Comportamentos externalizantes se refletem através de sintomas de ansiedade, depressão, queixas somáticas e inibição. Já comportamentos externalizantes referem-se a alterações comportamentais tais como aumento da agressividade e delinquência. Problemas relacionados a comportamentos sexuais se incluem também neste domínio (Friedrich, 1998).

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 "cicatrizes" neurológicas em algumas estruturas cerebrais, o que poderia tornar alguns indivíduos mais vulneráveis a certos tipos de psicopatologia, especialmente depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e 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 em relação ao estresse agudo (Heim & Nemeroff, 2001).

Como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (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 pode levar a uma maior suscetibilidade à depressão (Holsboer, 2000; Shea et al., 2005; Mello et al., 2007).

Para Favarelli et al. (2010), o efeito do trauma na infância para a psicopatologia durante a vida adulta é atribuído ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que, uma vez super-ativado durante os processos de desenvolvimento, permaneceria permanentemente instável, hiperestimulado, vulnerável ou disfuncional (Favarelli et al., 2010). Estudos recentes demonstraram que pacientes deprimidos com histórico de trauma infantil e formas crônicas de depressão maior têm maior probabilidade de demonstrar hiperatividade do eixo HPA. Eles apresentam sintomas que são resistentes ao tratamento com os antidepressivos, mas que se beneficiam do tratamento concomitante com psicoterapia (Nemeroff et al., 2003). Conclui-se desses estudos que maus tratos na infância podem levar a desequilíbrios 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 o grau e o padrão do distúrbio do eixo HPA (Mello et al., 2007).

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é parte integrante de um sistema neural e endócrino que, de acordo com estímulos internos e externos, sofre variações visando a manutenção da homeostase do meio interno. O organismo reage a estes estímulos por meio de ajustes vegetativos e respostas comportamentais. 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. Dessa forma, levando os indivíduos a enfrentarem as situações de estresse de formas diferentes. 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 & Silva, 2003; Franci, 2005; Juruena et al., 2007; Tofoli et al., 2011).

Estudos têm demonstrado a associação entre anormalidades na função do eixo HPA e os transtornos psiquiátricos (Checkley, 1996; Gold & Chrousos, 2002). Diversas evidências sugerem que as alterações comportamentais, neuroquímicas e moleculares induzidas por situações de estresse e depressão desencadeiam mudanças no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). 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 hormônio liberador da corticotrofina (CRH), desidroepiandrosterona (DHEA) e vasopressina (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 predisporia o aparecimento de depressão por prejudicar a neurotransmissão serotoninérgica hipocampal, conforme figura 1.1 (Holsboer, 2000; Joca et al., 2003; Juruena et al., 2004).

Figura 1.1: Diagrama esquemático do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), descrevendo a regulação e o *feedback* negativo (-) do cortisol via os receptores de glicocorticóides (RGs) e de mineralocorticóides (MRs). Adaptado de Juruena et al. 2004.

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 os pacientes com depressão maior tipo melancólica apresentam concentrações aumentadas de cortisol (o glicocorticóide endógeno nos seres humanos) no plasma, na urina, na saliva e no fluido cerebrospinal (LCR), resposta exagerada de cortisol após estimulação com hormônio adrenocortitrópico (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 esta alteração ainda não estão bem esclarecidos (Pariante 2006).

Além disso, outros transtornos podem estar associado à ativação aumentada e prolongada do eixo HPA, incluindo anorexia nervosa com ou sem desnutrição, transtorno obsessivo-compulsivo, de pânico, alcoolismo crônico, abstinência de álcool e narcóticos, exercício excessivo, diabetes mellitus mal controlado, abuso sexual na infância e hipertireoidismo (Tsigos & Chrousos, 2002).

Outro grupo de doenças é caracterizado pela hipoativação do sistema de estresse, em vez de ativação permanente, na qual a secreção cronicamente reduzida de hormônio liberador de corticotropina (CRH), pode resultar em hiporeatividade patológica e *feedback* negativo intensificado do eixo HPA. Pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, depressão sazonal, depressão atípica e síndrome da fadiga crônica entram nessa categoria (Jurueña et al, 2004; Jurueña & Cleare, 2007). Vide figura 1.2.

Atividade intensificada do eixo HPA	Atividade diminuída do eixo HPA	Atividade interrompida do eixo HPA
Transtorno crônico grave	Depressão atípica	Síndrome de Cushing
Depressão melancólica	Depressão sazonal	Deficiência de glicocorticóide
Anorexia nervosa	Síndrome de fadiga crônica	Resistência a glicocorticóide
Transtorno obsessivo-compulsivo	Fibromialgia	
Transtorno de pânico	Hipotireoidismo	
Exercício excessivo crônico	Supressão adrenal	
Desnutrição	Terapia pós-glicocorticóide	
Diabetes mellitus	Asma	
Hipertireoidismo	Transtorno de estresse pós-traumático	
Obesidade central	Abstinência de nicotina	
Maus tratos na infância	Pós-parto	
Gravidez	Alergias	
	Menopausa	
	Artrite reumática	

Figura 1.2: Estados associados à hiperativação ou hipoativação do eixo HPA. Adaptado de Jurueña & Cleare 2007.

Um dos mecanismos que poderia estar envolvido na desregulação do eixo HPA na depressão é a alteração da capacidade dos glicocorticóides circulantes em exercer o *feedback* negativo do eixo HPA (Pariante & 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 (RM) e receptores tipo II ou receptores glicocorticóides (RG).

Estes receptores diferem em sua afinidade pelos glicocorticóides endógenos. Enquanto os receptores mineralocorticóides apresentam alta afinidade pelo cortisol, os receptores glicocorticóides apresentam baixa afinidade. Suas distribuições no Sistema Nervoso Central de roedores também diferem, com predomínio dos RM em áreas límbicas, principalmente hipocampo, enquanto que os RG são distribuídos mais extensamente entre todas as regiões do cérebro (Herman et al., 1989). Nos primatas os RM também se localizam preferencialmente nas estruturas corticais e subcorticais (Patel et al., 2000). Dessa forma, acredita-se que os RM exerçam um papel essencial na regulação hormonal do ciclo circadiano, enquanto que os RG sejam mais importantes na regulação da resposta ao estresse, quando os níveis endógenos de glicocorticóides estão altos (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. 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 limitada 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 RG (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 hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e o chamou de teste de desafio Dex/CRH. O teste envolveu a administração oral de uma dose única de 1,5 mg de Dexametasona às 23:00 h, seguida às 3:00 h do dia seguinte de um bolo intravenoso de 100 µg de CRH (von Bardeleben & Holsboer, 1991).

Algumas literaturas iniciais relacionadas ao teste da Dex/CRH descreveram aumento do cortisol e do ACTH em pacientes deprimidos comparados a controles (von Bardeleben & 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 existe uma falha na supressão do eixo HPA.

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 nos 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 com diminuição nos níveis de cortisol no teste da Dex/CRH, tenderam a permanecerem clinicamente estáveis no período de acompanhamento (Zobet 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 RM.

Recentemente, um teste de supressão utilizando outro glicocorticóide sintético, a Prednisolona, com maior afinidade pelos receptores mineralocorticóides, 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 (CBG) 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 RG e RM, 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 RG de ratos demonstram que a Prednisolona possui uma potência semelhante a do cortisol em ativar os RG, enquanto que a Dexametasona tem uma potência quatro vezes maior do que a do cortisol (Ballard et al., 1975).

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 RG quanto dos RM. 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 RG enquanto a sensibilidade RM é mantida.

Esses achados são compatíveis com estudo realizado por Young et al. (2003), no qual foram avaliados pacientes deprimidos e controles tratados com Espironolactona (antagonista RM) em dose única. Ambos os grupos apresentaram aumento nos níveis de cortisol, no entanto os pacientes apresentaram um aumento maior do cortisol do que os controles. Dessa forma, os achados sugerem um aumento da atividade dos receptores RM na depressão. Baseando-se em dados da literatura, através de estudos com agonistas RG, que demonstram uma diminuição da sensibilidade dos receptores RG na depressão, os autores sugerem a possibilidade da existência de um desequilíbrio entre os receptores RG/RM na depressão (Young et al., 2003).

Embora alguns estudos tenham avaliado o envolvimento dos RM na regulação do eixo HPA (Holsboer, 1999; Heuser et al., 2000; Buckley et al., 2007; Otte et al., 2010), ao contrário dos RG que têm sido extensamente investigados na literatura, ainda existem poucos dados sobre o funcionamento dos RM na depressão, sendo estes muitas vezes controversos. Dessa forma, mais estudos precisam ser desenvolvidos para elucidar esta questão.

2 - OBJETIVOS

2.1. Geral

O objetivo deste estudo é avaliar a correlação entre Estresse Precoce e alterações no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e na função dos receptores glicocorticóides (RG) e mineralocorticóides (RM) em pacientes depressivos.

2.2. Específicos

- a) Avaliar as diferenças das características sócio-demográficas e clínicas entre pacientes depressivos e controles, bem como investigar se o estresse precoce está associado com diferenças entre os grupos;
- b) Identificar se a ocorrência de estresse precoce está associada com o aumento da gravidade dos sintomas psiquiátricos nos pacientes depressivos;
- c) Avaliar as modificações existentes no eixo HPA de pacientes depressivos através da análise dos níveis de cortisol plasmático e salivar comparados a controles;
- d) Investigar se a hipótese do estresse nas fases iniciais de desenvolvimento pode induzir alterações persistentes no eixo HPA levando a uma maior vulnerabilidade à depressão;
- e) Avaliar as alterações existentes na capacidade e na função dos receptores RG e RM em pacientes depressivos comparados a controles através de desafios com Dexametasona (agonista RG) e Fludrocortisona (agonista RM);
- f) Investigar a influência do estresse precoce nas modificações dos receptores RG e RM através de desafios com Dexametasona e Fludrocortisona;
- g) Investigar a correlação entre as alterações do eixo HPA e dos receptores RG e RM com os sintomas psiquiátricos e com a gravidade do estresse precoce nos pacientes depressivos e nos controles.

3 - METODOLOGIA

3.1. Contexto do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Dia (HD) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

3.2. Amostra

Selecionamos inicialmente uma amostra de 30 sujeitos divididos em dois grupos: um grupo de pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual ($n=20$) e um grupo de controles saudáveis ($n=10$). Posteriormente os pacientes foram divididos em outros dois grupos de acordo com o Estresse Precoce, conforme avaliação do Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI) que está descrito no item 3.4. da metodologia, compondo a amostra final por três grupos: um grupo de pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce ($n=13$), um grupo de pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce ($n=7$) e um grupo de controles saudáveis ($n=10$).

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 o DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), podendo ou não apresentar comorbidades psiquiátricas de eixo I ou eixo II associadas ao diagnóstico principal, com pontuação na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D₂₁) ≥ 17 . 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. Pacientes e controles foram pareados pela idade (dentro de um limite de ± 5 anos da média do grupo), pelo sexo e pelo índice de massa corporal (IMC, dentro de um intervalo de ± 5 kg/m²). Os participantes do grupo controle foram avaliados clinicamente através uma história clínica completa, instrumentos diagnósticos para exclusão de Transtornos Psiquiátricos e exame físico. Foram incluídos os indivíduos saudáveis que não estivessem fazendo uso de medicações psicotrópicas e que não tinham história de hipersensibilidade a corticosteróides.

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 transtornos mentais 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.

Relacionado aos controles, foram excluídos do estudo os indivíduos com: história pessoal prévia ou atual de doença psiquiátrica do eixo I ou do eixo II do DSM-IV; qualquer outra condição médica geral que pudesse apresentar sintomas psiquiátricos; história de estresse precoce e história familiar (de primeiro grau) prévia ou atual de doença psiquiátrica do eixo I do DSM-IV.

3.3. Delineamento do Estudo

O presente estudo apresentou característica transversal e foi constituído por dois protocolos de avaliação: avaliação psicométrica e avaliação endócrina. Inicialmente foi realizada a aplicação do protocolo de avaliação psicométrica (vide item 3.4.) e na semana seguinte foi aplicado o protocolo de avaliação endócrina (vide item 3.5.). A avaliação endócrina foi controlada por placebo, cego por parte dos controles e pacientes, não randomizado, com desenho de medidas repetidas previamente utilizado (Pariente et al., 2002, Young et al., 2003, Juruena et al., 2006, Juruena, 2007), onde os efeitos da Fludrocortisona (0.5 mg) e da Dexametasona (0.5 mg) foram avaliados através do cortisol salivar e plasmático em pacientes com episódio atual de depressão e em controles.

3.4. Avaliação Psicométrica

Inicialmente os pacientes e controles foram convidados a participar da pesquisa, sendo lido o termo de consentimento informado (TCLE) (anexo A) e fornecido informações sobre o estudo do qual foram convidados a participar. Após assinado o TCLE, foi aplicada uma ficha

sócio-demográfica para avaliação da história de vida (anexo B). Posteriormente os pacientes e controles foram submetidos à avaliação psiquiátrica, por meio de uma entrevista clínica de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, que objetivava a confirmação do diagnóstico nos pacientes e a exclusão de qualquer diagnóstico psiquiátrico nos controles. Nos casos que geraram dúvidas no diagnóstico clínico, foi aplicada a entrevista diagnóstica padronizada Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). Na sequência foi aplicada a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D₂₁), para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos, sendo considerado como ponto de corte do nosso estudo pacientes com HAM-D₂₁ ≥ 17 . Para a avaliação do Estresse Precoce foi aplicado o Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI), considerando como presença de estresse precoce os pacientes que foram classificados como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo* nos escores do instrumento, de acordo com a literatura da área (Bernstein et al., 1994; 2003; Carpenter et al., 2007). Para finalizar foram aplicados outros instrumentos para avaliação de sintomas psiquiátricos: Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI), Escala de Desesperança de Beck (BHS), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11).

Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI) (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, não possui ponto de corte, apresenta confiabilidade e validade globalmente satisfatórias, além das qualidades psicométricas. Pode ser utilizada em pesquisas, na prática clínica, 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. A MINI é composta por 19 módulos, os quais investigam 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, risco de suicídio e transtorno da personalidade anti-social. Além de conter um módulo denominado como Síndrome Psicótica que explora os sintomas do critério A da Esquizofrenia, com o intuito de excluir a existência provável de um transtorno psicótico. A MINI Plus é destinada à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, na clínica e na pesquisa em psiquiatria

e explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (Amorim, 2000). 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 C.

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

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 & Moreno, 2011). Tem sido usada também freqüentemente como critério de inclusão de pacientes em pesquisas com antidepressivos (Snaith, 1996).

A HAM-D foi elaborada para avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos do humor, não se recomenda seu uso para outros tipos de pacientes e tampouco como instrumento diagnóstico para identificar depressão. Nesta escala, os aspectos cognitivos e somáticos totalizam mais de 50% do escore total possível, enquanto 16% estão associados aos sintomas ansiosos. 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 & Moreno, 2011).

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 freqüência dentro de um período determinado de dias, variando de a pontuação de 0 a 2 ou de 0 a 4. O grau de confiabilidade da escala, medido pela consistência interna e confiabilidade entre avaliadores, é considerado de bom a excelente. Embora o autor não tenha proposto um ponto de corte, na prática se aceita que escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos; entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e entre 7 e 17, pacientes levemente deprimidos (Moreno & Moreno, 1998). A

versão de 17 itens da HAM-D teve sua validade de construto testada por Fleck et al. (1995). Já a versão de 21 itens utilizada no nosso estudo, embora não tenha sido validada no Brasil, vem sendo muito utilizada em diversas pesquisas no contexto brasileiro. Ver anexo D.

Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS) (Montgomery & 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 freqüentes 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 à alterações. Sendo, portanto uma escala desenvolvida especialmente para medir mudanças clínicas no curso do tratamento, amplamente utilizada em ensaios com medicamentos antidepressivos (Montgomery & Asberg, 1979; Moreno & 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 & 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 & Moreno, 2011). Ver anexo E.

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

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 auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica, tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países.

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).

Apesar de não haver um ponto de corte fixo para o diagnóstico de depressão, já que este deverá ser baseado nas características da amostra e do estudo em questão (observações clínicas), a utilização de um ponto de corte mais alto implicará em maior especificidade do diagnóstico de depressão. Utilizamos no nosso estudo os pontos de corte propostos por Beck et al. (1988a). A pontuação e classificação do BDI são dadas conforme a tabela abaixo:

Tabela 3.1- Pontuação e classificação do Inventário de Depressão de Beck (BDI)	
<i>PONTUAÇÃO</i>	<i>CLASSIFICAÇÃO</i>
<10 pontos	Sem Depressão ou Depressão mínima
10-18 pontos	Depressão Leve a Moderada
19-29 pontos	Depressão Moderada a Grave
30-63 pontos	Depressão Grave

Traduzido e adaptado de Beck et al., 1988a.

Em nosso estudo utilizamos o Inventário de Depressão de Beck (BDI) traduzido e adaptado para o português por Cunha (2001). Vide instrumento em anexo F.

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

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é um instrumento de auto-avaliação 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 (Marcolino et al., 2007; Cunha, 2001).

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). A classificação do BAI, de acordo com os pontos de corte conforme Beck et al. (1988b), está descrita na tabela a seguir:

Tabela 3.2- Pontuação e classificação do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	
<i>PONTUAÇÃO</i>	<i>CLASSIFICAÇÃO</i>
0-7 pontos	Ansiedade Mínima
8-15 pontos	Ansiedade Leve
16-25 pontos	Ansiedade Moderada
26-63 pontos	Ansiedade Severa

Traduzido e adaptado de Beck et al., 1988b.

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., 1988b. Vide instrumento em anexo G.

Escala de Ideação Suicida de Beck (Beck Scale for Suicide Ideation - BSI) (Beck et al., 1979)

A Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI) é um dos instrumentos de auto-avaliação 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 composto 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. (1979). Vide instrumento em anexo H.

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 auto-administração, 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). Abaixo as pontuações e classificações do instrumento:

Tabela 3.3- Pontuação e classificação da Escala de Desesperança de Beck (BHS)	
PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO
0-3 pontos	Nível de Esperança Normal
4-8 pontos	Desesperança Leve
9-14 pontos	Desesperança Moderada
>14 pontos	Desesperança Severa

Traduzido e adaptado de Beck et al., 1974.

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 I.

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) (Zigmond & Snaith, 1983)

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão é um instrumento de auto-avaliação que serve para avaliar a ansiedade e a depressão sem recorrer a itens contendo sintomas vegetativos. Suas principais características são: sintomas vegetativos que podem ocorrer em doenças físicas foram evitados; os conceitos de depressão e ansiedade encontram-se separados; o conceito de depressão encontra-se centrado na noção de anedonia; destina-se a detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos (Botega et al., 1995).

A HAD possui 14 questões do tipo múltipla escolha, dos quais sete são voltados para avaliação de ansiedade e sete para depressão, podendo ser rapidamente preenchida. Solicita-se ao paciente que responda baseando-se em como se sentiu durante a última semana. Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada subescala. A pontuação e classificação da HAD, segundo Zigmond & Snaith (1983), são dadas conforme demonstrado na tabela abaixo:

Tabela 3.4- Pontuação e classificação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)		
<i>SUBESCALA</i>	<i>PONTUAÇÃO</i>	<i>CLASSIFICAÇÃO</i>
HAD – Ansiedade	0-8 pontos	Pacientes sem ansiedade
	≥9 pontos	Pacientes com ansiedade
HAD- Depressão	0-8 pontos	Pacientes sem Depressão
	≥9 pontos	Pacientes com Depressão

Traduzido e adaptado de Zigmond & Snaith, 1983.

Em nosso foi utilizado a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão traduzida e adaptada para o português por Botega et al. (1995), sendo sua versão original de Zigmond & Snaith (1983). Vide instrumento em anexo J.

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 auto-aplicativo, 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, não possuindo ponto de corte. 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 K.

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

O Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) foi elaborado por Bernstein et al. (1994) 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 (QUESI) é uma entrevista retrospectiva, auto-aplicável, muito utilizado em pesquisas, na área forense e na área clínica. É um instrumento auto-aplicável 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 QUESI são classificados em uma escala Likert que varia de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente). As pontuações variam de 5 a 25 para cada tipo de abuso.

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 sexual ("contato sexual ou conduta entre uma criança com menos de 18 anos e uma pessoa adulta ou mais velhos"), abuso emocional ("agressões verbais dirigidas a uma criança ou qualquer humilhação ou comportamento humilhante dirigida para uma criança por um adulto ou mais pessoas"), negligência física ("falha do cuidador para fornecer para uma criança necessidades físicas básicas") e negligência emocional ("fracasso dos cuidadores para atender as necessidades emocionais e psicológicas das crianças") (Grassi-Oliveira et al., 2006; Seganfredo et al., 2009).

As classificações do QUESI estão descritas de acordo com os pontos de corte sugeridos por Bernstein et al. (2003) na tabela a seguir :

Tabela 3.5- Classificação dos subtipos de Estresse Precoce de acordo com a gravidade				
<i>SUBTIPOS</i>	Não 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 Física	5-9	10-14	15-17	>18
Negligência Emocional	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 (QUESI) traduzido e adaptado para o português por Grassi-Oliveira et al. (2006). Vide instrumento em anexo L.

3.5. Avaliação Endócrina

Uma semana após o protocolo de avaliação psicométrica, foi aplicado o protocolo de coleta endócrina com duração de 6 dias, seguidos as medicações e o placebo acrescidos de 2 dias de intervalo entre a administração dos desafios. A secreção de cortisol salivar e plasmático foi avaliada em todos os sujeitos, após terem tomado no dia anterior às 22h: uma cápsula de Placebo, Fludrocortisona e Dexametasona. As cápsulas, previamente identificadas de acordo com o dia previsto de administração, foram fornecidas aos pacientes. A falta de randomização é um limite neste delineamento, no entanto a Fludrocortisona tem uma meia-vida muito mais curta quando comparada com a Dexametasona, o que nos permite padronizar os intervalos entre os desafios endócrinos em 72 horas, diminuindo a possibilidade de variabilidade do cortisol entre os diferentes desafios no mesmo indivíduo (Juruena et al., 2006). Ver tabela a seguir:

Tabela 3.6- Procedimentos do Protocolo Endócrino				
Manhã			Noite	
Dia	Hora	Procedimento	Hora	Procedimento
0	Internação			
1			22:00	Coleta de saliva + ingestão de Placebo
2	Ao acordar	Coleta de saliva*		
	8:00-9:00	Coleta de saliva + plasma**		
4			22:00	Coleta de saliva + Ingestão Fludrocortisona (0.5 mg)
5	Ao acordar	Coleta de saliva*		
	8:00-9:00	Coleta de saliva + plasma**		
7			22:00	Coleta de saliva + Ingestão de Dexametasona (0.5mg)
8	Ao acordar	Coleta de saliva*		
	8:00-9:00	Coleta de saliva + plasma**		

* dosagem de cortisol salivar: coleta de 3 amostras (ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar) nos dias seguintes aos desafios

** dosagem de cortisol plasmático

Medidas Hormonais

As amostras de saliva foram coletadas através de um procedimento simples, não invasivo e livre de estresse, utilizando-se Salivettes®. Os indivíduos foram convidados a colocar o algodão do Salivette® na boca e movê-lo por mais ou menos 1 minuto até a saturação do algodão com a saliva, retornando ao frasco do Salivette® e armazenando em temperatura ambiente. Para a realização do protocolo da coleta salivar e plasmática, os indivíduos foram orientados a coletarem o primeiro Salivette® às 22hs após a administração da medicação ou do placebo e não fazerem uso de bebidas alcoólicas, não realizarem exercícios físicos e não realizarem atividades estressantes. No dia seguinte, os indivíduos já estavam orientados a não escovarem os dentes, não fumarem e não ingerirem alimentos ou bebidas (com exceção de água). Novas amostras de saliva foram coletadas ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar e antes da coleta. Por fim foi realizado uma coleta de cortisol plasmático entre às 8:00 e 9:00 hs.

As amostras do cortisol salivar e plasmático foram centrifugadas e armazenadas a -20°C e então analisadas no Laboratório de Endocrinologia no HCFMRP-USP através de técnica de radioimunoensaio. O cortisol plasmático foi determinado pelo método de radioimunoensaio (RIA) após extração com etanol, para o dosagem do cortisol plasmático foi utilizada a mesma técnica de radioimunoensaio, porém sem extração (Castro & Moreira, 2003). Os resultados foram expressos em nmol/L.

3.6. Aspectos Éticos

O presente estudo, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide anexo A), tiveram a aprovação no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMRP-USP no dia 15 de março de 2010, de acordo com o Processo HCRP no. 12385/2009 (vide anexo M).

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 informado, fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo, sendo aceitos os que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (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 e 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) relata em estudo realizado para investigação de histórico de maus tratos em 23 pacientes psiquiátricos que, pelo fato de todos os pacientes aceitarem participar da pesquisa e em nenhum momento optarem por interrompê-la, não a consideraram aversiva. Posturas semelhantes foram verificadas em estudo desenvolvido por Deslandes et al. (2000), no qual foram investigados casos de violência intrafamiliar contra a mulher em relação ao atendimento emergencial. Nesse estudo, em apenas 5 dos 72 casos estudados, a vítima revelou um certo temor ou constrangimento em relatar o acontecimento ao profissional de saúde. Dessa forma, os dados da literatura afirmam que a crença de que o questionamento sobre a violência intrafamiliar possa ofender ou causar constrangimento aos pacientes não apresenta consistência com os dados da realidade. 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). Relacionados 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 foram utilizados os mesmos medicamentos e doses, não sendo observados relatos de efeitos colaterais (Juruena et al., 2006; Juruena et al 2007; Juruena et al., 2009).

3.7. Análise Estatística

As análises dos dados obtidos no presente estudo foram realizadas através do aplicativo SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, versão 15.0). 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 psicométrica e para as medidas de cortisol plasmático e salivar. Os valores do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 min), 30 minutos e 60 minutos após acordar foram expressos também como área sob a curva ($AUC_{0-30'-60'}$), utilizando-se a regra trapezoidal (Pruessner et al., 2003). Conforme a fórmula 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 3.1: Fórmula para o cálculo da área sob a curva. Nota: m : medidas individuais; t : tempo de intervalo entre as medidas.

A comparação dos dados não paramétricos foi realizada através do teste do qui-quadrado (χ^2), com correção de Bonferroni quando necessário. Para a os dados paramétricos utilizamos o teste t de Student não pareado para comparações entre dois grupos e o teste de análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Tukey para comparações entre três grupos. O teste de análise de variância multivariada (MANOVA) para medidas repetidas foi utilizado para a comparação entre os grupos (pacientes depressivos vs controles e pacientes com presença de Estresse Precoce vs pacientes com ausência de Estresse Precoce vs controles) da resposta do cortisol salivar aos diferentes testes neuroendócrinos (Placebo vs Fludrocortisona

vs Dexametasona) nos diferentes tempos de coleta do cortisol salivar (às 22 hs do dia anterior, ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar e antes da coleta plasmática).

As correlações entre as medidas de cortisol plasmático e salivar e a gravidade da sintomatologia psiquiátrica foram examinadas por meio do coeficiente de correlação de *Pearson*. Neste estudo utilizamos a classificação para os graus de coeficiente de correlação de *Pearson* proposta por Dancey & Reidy (2006). Vide tabela abaixo:

Tabela 3.7- Categoria da intensidade de correlação para os valores de r

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

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

4 - RESULTADOS

4.1. Resultados da Avaliação Clínica

4.1.1. Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral

Nossa amostra foi composta por 30 indivíduos, sendo 20 pacientes com episódio atual depressivo, em acompanhamento no Hospital Dia do HC da FMRP/USP e 10 controles saudáveis da comunidade. Na tabela a seguir estão demonstradas as características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral:

Tabela 4.1- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral			
<i>n=30 (100%)</i>			
	Pacientes Depressivos (<i>n</i>=20)	Controles (<i>n</i>=10)	<i>p</i>
Gênero, <i>n</i> (%)			0.17
Feminino	15 (75)	5 (50)	
Masculino	5 (25)	5 (50)	
Idade, anos ($\pm epm$)	38.8 (± 2.2)	29.4 (± 1.8)	0.003**
IMC, Kg/m² ($\pm epm$)	27.7 (± 1.5)	26.6 (± 1.6)	0.64
Cor, <i>n</i> (%)			0.64
Branco (a)	12 (60)	8 (80)	
Pardo (a)	5 (25)	1 (10)	
Negro (a)	2 (10)	1 (10)	
Amarelo (a)	1 (5)	0 (0)	
Escolaridade, <i>n</i> (%)			0.04*
EFI	4 (20)	0 (0)	
EFC	2 (10)	0 (0)	
EMI	0 (0)	0 (0)	
EMC	6 (30)	0 (0)	
ESI	2 (10)	2 (20)	
ESC	6 (30)	8 (80)	<0.05*
Estado Civil, <i>n</i> (%)			0.07
Solteiro (a)	6 (30)	8 (80)	
Casado (a)/Amasiado (a)	11 (55)	2 (20)	
Separado (a)/Divorciado (a)/ Desquitado (a)	3 (15)	0 (0)	
Viúvos (a)	0 (0)	0 (0)	
Religião, <i>n</i> (%)			0.51
Sim	16 (80)	7 (70)	
Não	3 (15)	3 (30)	
Ignorado	1 (5)	0 (0)	
Tabagismo, <i>n</i> (%)			0.053
Sim	6 (30)	0 (0)	
Não	14 (70)	10 (100)	
Uso de Bebidas Alcoólicas, <i>n</i> (%)			0.007**
Sim	4 (20)	8 (80)	<0.05*
Não	15 (75)	2 (20)	<0.05*
Ignorado	1 (5)	0 (0)	

Cont. Tabela 4.1- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral

<i>n</i>=30 (100%)			
	Pacientes Depressivos (<i>n</i>=20)	Controles (<i>n</i>=10)	<i>p</i>
Uso de Drogas Ilícitas, <i>n</i> (%)			0.58
Sim	1 (5)	0 (0)	
Não	18 (90)	10 (100)	
Ignorado	1 (5)	0 (0)	
Doenças Clínicas, <i>n</i> (%)			1.00
Sim	10 (50)	5 (50)	
Não	10 (50)	5 (50)	
Diagnóstico de eixo I, <i>n</i> (%)			#
Depressão Unipolar	18 (90)	0 (0)	
Depressão Bipolar	2 (10)	0 (0)	
Diagnóstico de eixo II, <i>n</i> (%)			#
Sim	11 (55)	0 (0)	
Não	9 (45)	10 (100)	
Tentativas de Suicídio, <i>n</i> (%)			#
Sim	17 (85)	0 (0)	
Não	3 (15)	10 (100)	
Estresse Precoce, <i>n</i> (%)			#
Sim	13 (65)	0 (0)	
Não	7 (35)	10 (100)	
Hist. familiar de transtorno psiquiátrico, <i>n</i> (%)			#
Sim	18 (90)	0 (0)	
Não	2 (10)	10 (100)	

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; Hist.: Histórico; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; # Diferença estatística entre os grupos relativa aos critérios de inclusão do estudo.

Na composição da amostra, observa-se que 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 ($X^2=1.87$; d.f.=1.0; $p=0.17$). Os grupos diferiram significativamente em relação à idade, ($t=3.2$; d.f.=27.02; $p=0.003$) sendo a idade média dos pacientes de 38.8 (± 2.2), variando entre 20 a 53 anos e dos controles de 29.4 (± 1.8), variando de 22 a 39 anos. Foi encontrado homogeneidade entre os grupos quando analisado o IMC ($t=0.47$; d.f.=26.0; $p=0.64$), sendo o valor médio dos pacientes de 27.7 Kg/m² (± 1.5) e dos controles de 26.6 Kg/m² (± 1.6).

Entre grupos avaliados, a cor branca predominou ($X^2=1.65$; d.f.=3.0; $p=0.64$), já com relação à escolaridade encontramos diferença significativa entre os grupos ($X^2=10.1$; d.f.=4.0; $p=0.04$). Enquanto no grupo de pacientes encontramos uma distribuição homogênea entre os níveis de escolaridade, nos controles encontramos um predomínio de indivíduos com ensino superior completo ($p<0.05$ após correção de Bonferroni).

Com relação ao estado civil encontramos uma tendência de os grupos diferirem entre si ($X^2=6.95$; d.f.=3.0; $p=0.07$), uma vez que 55% dos pacientes eram casados(as)/amasiados(as), enquanto que entre os controles 80% eram solteiros. No que se refere à religião ($X^2=1.33$; d.f.=2.0; $p=0.51$), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, porém a maioria relatou possuir religião.

Na avaliação da história clínica, em ambos os grupos, a maioria dos pacientes e controles não eram usuários(as) de tabaco ($X^2=3.75$; d.f.=1.0; $p=0.053$) e nem de drogas ilícitas ($X^2=1.1$; d.f.=2.0; $p=0.58$). Quando investigado o consumo de bebidas alcoólicas, encontramos uma diferença significativa ($X^2=10.0$; d.f.=2.0; $p=0.007$), sendo que a maioria dos pacientes depressivos não fazia uso de bebida alcoólica ($p<0.05$ após correção de Bonferroni) enquanto que entre os controles, encontramos um predomínio de indivíduos que faziam uso esporádico de bebida aos finais de semana ($p<0.05$ após correção de Bonferroni). No que se refere à história de doenças clínicas pessoais, os grupos não diferiram ($X^2=0.00$; d.f.=1.0; $p=1.0$).

Segundo os dados demonstram na tabela acima, a amostra de pacientes foi composta predominantemente por indivíduos com diagnóstico de Depressão Unipolar (90%). Dos 20 pacientes avaliados, 55% tinham associado o diagnóstico de Transtorno de Personalidade e 85% deles tiveram tentativas de suicídio prévias. A maioria dos pacientes (65%) apresentava história de Estresse Precoce e 90% deles com histórico familiar positivo de transtornos psiquiátricos. Já o grupo controle foi composto por indivíduos que não possuíam diagnóstico de doenças psiquiátricas de eixo I e de eixo II, nem história prévia de tentativa de suicídio e de Estresse Precoce e que também não possuíam história familiar positiva para transtornos psiquiátricos.

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 (QUESI). No presente estudo foi utilizado como ponto de corte para a inclusão no grupo com **Presença de Estresse Precoce**, os pacientes depressivos que obtiveram escores classificados como *Moderado-Severo e Severo-*

Extremo no QUESI. Esta classificação é ponto de corte proposto pelos principais autores da área (Bernstein et al., 1994; 2003; Carpenter et al., 2007), cabendo ressaltar que esta classificação se atribue a partir da pontuação total do QUESI, sendo a soma dos escores de todos os subtipos, não propondo um ponto de corte específico para cada subtipo de estresse precoce. No grupo **Ausência de Estresse Precoce** foram incluídos os pacientes depressivos que obtiveram escores classificados como *Não-Mínimo* e *Leve-Moderado* e no grupo **Controle** os indivíduos saudáveis que obtiveram escores classificados como *Não-Mínimo* e *Leve-Moderado*.

Na tabela 4.2. descrevemos a distribuição dos pacientes e dos controles de acordo com as classificações de gravidade do estresse precoce na amostra.

Tabela 4.2- Distribuição da gravidade de Estresse Precoce entre pacientes depressivos com Presença e com Ausência de Estresse Precoce e controles de acordo com os subtipos					
	SUBTIPOS	NÃO À MÍNIMO	LEVE À MODERADO	MODERADO À SEVERO	SEVERO À EXTREMO
Controles n=10 (100%)	Abuso Emocional	8 (80.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Físico	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Sexual	10 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Emocional	8 (80.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Física	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)
Ausência de Estresse Precoce n=7 (100%)	Abuso Emocional	2 (28.6)	5 (71.4)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Físico	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)
	Abuso Sexual	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Emocional	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0)	0 (0)
	Negligência Física	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)
Presença de Estresse Precoce n=13 (100%)	Abuso Emocional	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0)	11 (84.6)
	Abuso Físico	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0)	9 (69.2)
	Abuso Sexual	5 (38.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	5 (38.5)
	Negligência Emocional	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	6 (46.2)
	Negligência Física	3 (23.1)	0 (0)	1 (7.7)	9 (69.2)

Nota: Presença de Estresse Precoce: escores classificados como *Moderado-Severo* e *Severo-Extremo* no QUESI; Ausência de Estresse Precoce: escores classificados como *Não-Mínimo* e *Leve-Moderado* no QUESI.

Conforme demonstrado na tabela, dos 20 pacientes depressivos avaliados, 13 (65%) apresentavam estresse precoce comparados a 7 pacientes (35%) 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 13 pacientes com **Presença de Estresse Precoce**, 55% deles sofreram abuso emocional, 50% negligência física, 45% negligência emocional e abuso físico e 35% abuso sexual. Quando investigado a gravidade do EP através da quantidade de subtipos, nota-se que a maioria dos pacientes avaliados na amostra (92.4%) sofreu de duas a cinco categorias de EP. A distribuição da gravidade do Estresse Precoce dos 13 pacientes está apresentada na tabela abaixo.

Tabela 4.3- Quantidade de subtipos de Estresse Precoce n=13 (100%)	
1 subtipo	1 (20.7)
2 subtipos	3 (23.1)
3 subtipos	2 (15.4)
4 subtipos	2 (15.4)
5 subtipos	5 (38.5)

4.1.3. Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de acordo com o Estresse Precoce

As características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos Presença de Estresse Precoce e Ausência de Estresse Precoce estão descritas na tabela 4.4.

Tabela 4.4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de acordo com o Estresse Precoce

<i>n</i>=20 (100%)			
	Pacientes Depressivos		<i>p</i>
	Presença de Estresse Precoce (<i>n</i>=13)	Ausência de Estresse Precoce (<i>n</i>=7)	
Gênero, <i>n</i> (%)			0.79
Feminino	10 (76.9)	5 (71.4)	
Masculino	3 (23.1)	2 (28.6)	
Idade, anos ($\pm epm$)	39.5 (± 2.7)	37.4 (± 4.3)	0.67
IMC, Kg/m² ($\pm epm$)	29.2 (± 2.0)	25.4 (± 2.3)	0.24
Cor, <i>n</i> (%)			0.59
Branco (a)	7 (53.8)	5 (71.4)	
Pardo (a)	3 (23.1)	2 (28.6)	
Negro (a)	2 (15.4)	0 (0)	
Amarelo (a)	1 (7.7)	0 (0)	
Escolaridade, <i>n</i> (%)			0.53
EFI	2 (15.4)	2 (28.6)	
EFC	1 (7.7)	1 (14.3)	
EMI	0 (0)	0 (0)	
EMC	5 (38.5)	1 (14.3)	
ESI	2 (15.4)	0 (0)	
ESC	3 (23.1)	3 (42.9)	
Estado Civil, <i>n</i> (%)			0.40
Solteiro (a)	4 (30.8)	2 (28.6)	
Casado (a)/Amasiado (a)	7 (53.8)	4 (57.1)	
Separado (a)/Divorciado (a)/ Desquitado (a)	2 (15.4)	1 (14.3)	
Viúvos (a)	0 (0)	0 (0)	
Religião, <i>n</i> (%)			0.26
Sim	9 (69.2)	7 (70)	
Não	3 (23.1)	0 (0)	
Ignorado	1 (7.7)	0 (0)	
Tabagismo, <i>n</i> (%)			0.92
Sim	4 (30.8)	2 (28.6)	
Não	9 (69.2)	5 (71.4)	
Uso de Bebidas Alcoólicas, <i>n</i> (%)			0.64
Sim	3 (23.1)	1 (14.3)	
Não	9 (69.2)	6 (85.7)	
Ignorado	1 (5)	0 (0)	
Uso de Drogas Ilícitas, <i>n</i> (%)			0.55
Sim	1 (7.7)	0 (0)	
Não	11 (84.6)	7 (100)	
Ignorado	1 (7.7)	0 (0)	
Doenças Clínicas, <i>n</i> (%)			0.64
Sim	6 (46.2)	4 (57.1)	
Não	7 (53.8)	3 (42.9)	

Cont. Tabela 4.4- Características sócio-demográficas e clínicas da amostra de acordo com o Estresse Precoce

n=20 (100%)			
	Pacientes Depressivos		p
	Presença de Estresse Precoce (n= 13)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7)	
Diagnóstico de eixo I, n (%)			0.04*
Depressão Unipolar	13 (100)	5 (71.4)	
Depressão Bipolar	0 (0)	2 (28.6)	
Diagnóstico de eixo II, n (%)			0.42
Sim	8 (61.5)	3 (42.9)	
Não	5 (38.5)	4 (57.1)	
Tentativas de Suicídio, n (%)			0.21
Sim	12 (92.3)	5 (71.4)	
Não	1 (7.7)	2 (28.6)	
Hist. familiar de transtorno psiquiátrico, n (%)			0.64
Sim	12 (92.3)	6 (85.7)	
Não	1 (7.7)	1 (14.3)	

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; Hist.: Histórico; * $p < 0.05$.

Nos pacientes com presença e ausência de Estresse Precoce, os resultados foram semelhantes quanto ao gênero ($X^2=0.07$; d.f.=1.0; $p=0.79$) e a idade média ($t=-0.43$; d.f.=18.0; $p=0.67$). Ambos os grupos foram constituídos predominantemente por mulheres, sendo que a idade média no grupo com presença de EP foi de 39.5 (± 2.7) anos e no grupo com ausência de EP de 37.4 (± 4.3) anos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao IMC médio ($t=-1.22$; d.f.=18.0; $p=0.24$), à cor ($X^2=1.9$; d.f.=3.0; $p=0.59$), à escolaridade ($X^2=3.15$; d.f.=4.0; $p=0.53$), o estado civil ($X^2=2.9$; d.f.=3.0; $p=0.40$) e a prática de religião ($X^2=2.69$; d.f.=2.0; $p=0.26$).

Na avaliação da história clínica, a maioria dos pacientes do grupo presença e ausência de EP não eram usuários(as) de tabaco ($X^2=0.01$; d.f.=1.0; $p=0.92$), nem de bebidas alcoólicas ($X^2=0.87$; d.f.=2.0; $p=0.64$), nem de drogas ilícitas ($X^2=1.19$; d.f.=2.0; $p=0.55$). Além disso, os grupos também não diferiram no que se refere à história de doenças clínicas pessoais ($X^2=2.22$; d.f.=1.0; $p=0.64$).

Com relação à distribuição dos diagnósticos psiquiátricos de eixo I entre os pacientes com presença e ausência de EP, encontramos um predomínio de Depressão Unipolar em ambos os grupos (100% e 71.4%, respectivamente). No entanto, enquanto o grupo presença

de EP foi constituído somente por pacientes com Depressão Unipolar, no grupo ausência de EP encontramos também pacientes com diagnóstico de Depressão Bipolar ($X^2=4.12$; d.f.=1.0; $p=0.04$). Quanto ao diagnóstico de eixo II, embora não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($X^2=0.64$; d.f.=1.0; $p=0.42$), nota-se nos pacientes com presença de EP um predomínio do diagnóstico de Transtorno de Personalidade associado, enquanto no grupo ausência de EP a distribuição foi mais homogênea. Também encontramos semelhanças entre os grupos com relação à tentativa de suicídio prévia ($X^2=1.55$; d.f.=1.0; $p=0.21$) e história familiar de transtornos psiquiátricos ($X^2=0.22$; d.f.=1.0; $p=0.64$), sendo que ambos os grupos foram constituídos principalmente por pacientes que tinham história prévia de tentativas de suicídio e história familiar positiva de transtornos psiquiátricos.

4.1.4. Avaliação do Estresse Precoce entre os grupos de acordo com o QUESI

Na tabela abaixo são demonstradas as diferenças entre os grupos com relação aos escores do QUESI total e os subtipos de Estresse Precoce.

Tabela 4.5- Distribuição da pontuação do QUESI entre os grupos				
	Pacientes Depressivos		Controles	p
	Presença de Estresse Precoce (n= 13) Média (±epm)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7) Média (±epm)	(n=10) Média (±epm)	
QUESI Total	74.0 (±5.1) ^{*¶}	38.1 (±1.0)	29.6 (±2.0)	<0.001
Abuso Emocional	18.1 (±1.5) ^{*¶}	9.7 (±0.7)	6.8 (±0.6)	<0.001
Abuso Físico	14.2 (±1.6) ^{#¶}	6.1 (±0.6)	5.4 (±0.3)	<0.001
Abuso Sexual	11.5 (±2.1) ^{‡§}	5.1 (±0.1)	5.0 (±0.0)	<0.001
Negligência Emocional	17.0 (±1.3) ^{†¶}	11.0 (±1.1)	7.0 (±0.9)	<0.001
Negligência Física	13.4 (±1.2) ^{*¶}	6.1 (±0.5)	5.4 (±0.4)	<0.001

Nota: QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância; *epm*: erro da média, Teste ANOVA seguido de pós-teste de Tukey.

^{*} $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

[¶] $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Controles.

[#] $p=0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

[‡] $p=0.02$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

[§] $p=0.01$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Controles.

[†] $p=0.01$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos no que se refere à pontuação do QUESI total ($F=38.5$; d.f.=2; $p<0.001$). Na amostra avaliada, o grupo presença de Estresse Precoce apresentou escores totais do QUESI significativamente maiores quando comparados ao grupo ausência de Estresse Precoce ($p<0.001$) e ao grupo controle ($p<0.001$), enquanto que entre o grupo ausência de Estresse Precoce e o grupo controle os escores médios foram semelhantes ($p=0.38$), conforme demonstrado no gráfico 4.1.

Gráfico 4.1: Dados do escore total do QUESI. Nota: * $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce; ¶ $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Controles.

Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em todos os subtipos de Estresse Precoce: abuso emocional ($F=25.0$; d.f.=2; $p<0.001$); abuso físico ($F=15.8$; d.f.=2; $p<0.001$); abuso sexual ($F=6.2$; d.f.=2; $p<0.001$); negligência emocional ($F=18.6$; d.f.=2; $p<0.001$); negligência física ($F=21.5$; d.f.=2; $p<0.001$). Conforme os dados demonstram, após a aplicação do pós-teste de Tukey, o grupo presença de Estresse Precoce diferiu significativamente do grupo ausência EP e do grupo controle com relação aos escores de todos os subtipos de Estresse Precoce, enquanto entre os pacientes com ausência de EP e os controles não foram encontradas diferenças significativas. Na tabela 4.2 são descritos os dados da distribuição do EP segundo os subtipos do QUESI.

Gráfico 4.2: Dados da distribuição do Estresse Precoce segundo os subtipos do QUESI.

Nota: * $p < 0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Pacientes Depressivos com Ausência de EP; ¶ $p < 0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Controles; # $p = 0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Pacientes Depressivos com Ausência de EP; ‡ $p = 0.02$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Pacientes Depressivos com Ausência de EP; § $p = 0.01$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Controles; † $p = 0.01$ entre Pacientes Depressivos com Presença de EP versus Pacientes Depressivos com Ausência de EP.

4.1.5. Avaliação dos sintomas psiquiátricos entre os grupos

A tabela 4.6 descreve comparativamente os dados referentes às avaliações psicométricas dos pacientes dos grupos com presença e ausência de Estresse Precoce e do grupo controle.

Tabela 4.6- Comparação da sintomatologia psiquiátrica entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles				
	Pacientes Depressivos		Controles	P
	Presença de Estresse Precoce (n= 13) Média (±epm)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7) Média (±epm)	(n=10) Média (±epm)	
BDI	37.0 (±2.8)	33.4 (±4.1)	1.9 (±0.6) ^{*¶}	<0.001
BAI	35.7 (±2.6)	31.0 (±3.9)	3.2 (±0.7) ^{*¶}	<0.001
BHS	13.2 (±1.7)	12.6 (±1.9)	1.4 (±0.5) ^{*¶}	<0.001
BSI	17.0 (±2.0)	15.2 (±4.7)	0.1 (±0.1) ^{#¶}	<0.001
BIS-11	76.7 (±2.3)	73.0 (±5.0)	58.6 (±3.3) ^{*†}	≤0.001
HAD-D	15.1 (±0.9)	14.6 (±2.1)	1.6 (±0.4) ^{*¶}	<0.001
HAD-A	15.3 (±0.6)	15.0 (±1.1)	3.4 (±0.8) ^{*¶}	<0.001
HAM-D	28.6 (±1.5)	25.2 (±1.9)	1.5 (±0.5) ^{*¶}	<0.001
MADRS	32.7 (±2.6)	33.0 (±32.7)	1.3 (±0.8) ^{*¶}	<0.001

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg. *epm*: erro da média.

* $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.

¶ $p<0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Controles.

$p=0.001$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.

‡ $p=0.02$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.

† $p=0.001$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Controles.

Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos em todas às escalas de quantificação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica. O grupo controle apresentou escores significativamente menores nas escalas de avaliação dos sintomas depressivos comparados aos pacientes com presença de EP (BDI: $p<0.001$; HAD-D: $p<0.001$; HAM-D: $p<0.001$; MADRS: $p<0.001$; BHS: $p<0.001$ e BSI: $p<0.001$) e aos pacientes com ausência de EP (BDI: $p<0.001$; HAD-D: $p<0.001$; HAM-D: $p<0.001$; MADRS: $p<0.001$; BHS: $p<0.001$ e

BSI: $p=0.001$). A pontuação nas escalas para a avaliação dos sintomas ansiosos e de impulsividade também foi diferente entre os controles e os pacientes com presença de EP (BAI: $p<0.001$; HAD-A: $p<0.001$ e BIS-11: $p=0.001$) e entre os controles e os pacientes com ausência de EP (BAI: $p<0.001$; HAD-A: $p<0.001$ e BIS-11: $p=0.02$).

Não foram observadas diferenças significativas com relação à gravidade dos sintomas psiquiátricos apresentados pelos pacientes do grupo presença e do grupo ausência de Estresse Precoce (BDI: $p=0.64$; HAD-D: $p=0.93$; HAM-D: $p=0.26$; MARDS: $p=0.99$; BHS: $p=0.95$; BSI: $p=0.87$; BAI: $p=0.44$; HAD-A: $p=0.89$ e BIS-11: $p=0.70$).

4.2. Resultados da Avaliação Endócrina

4.2.1. Cortisol Salivar avaliado pela MANOVA para medidas repetidas em pacientes depressivos e controles

Quando analisado separadamente nos pacientes depressivos através da MANOVA para medidas repetidas o cortisol salivar às 22hs (no dia anterior), ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar e antes da coleta plasmática após os desafios, encontramos diferenças entre o Placebo e Dexametasona ($p<0.001$) e entre o Placebo e a Fludrocortisona, ($p<0.001$) indicando supressão do cortisol salivar tanto pela Dexametasona, quanto pela Fludrocortisona. Além disso, encontramos também uma diferença significativa entre a Dexametasona e a Fludrocortisona ($p<0.001$). Estes achados indicam que a Dexametasona suprimiu mais a secreção de cortisol do que a Fludrocortisona nos pacientes depressivos (ver gráfico 4.3).

Gráfico 4.3: Cortisol salivar em pacientes depressivos às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.

Nos controles quando analisado através da MANOVA para medidas repetidas o cortisol salivar às 22hs (no dia anterior), ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar e antes da coleta plasmática após os desafios, assim como nos pacientes depressivos também encontramos diferenças entre o Placebo e Dexametasona ($p<0.001$) e entre o Placebo e a Fludrocortisona ($p<0.001$), indicando supressão do cortisol salivar tanto pela Dexametasona, quanto pela Fludrocortisona ($p<0.001$). Além disso, encontramos também uma diferença significativa entre a Dexametasona e a Fludrocortisona. Estes achados indicam que a Dexametasona suprimiu mais do que a Fludrocortisona nos controles (ver gráfico 4.4).

Gráfico 4.4: Cortisol salivar em controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.

Conforme os dados do gráfico abaixo demonstram, a MANOVA para medidas repetidas não mostrou diferença do cortisol salivar após os Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona entre o grupo de pacientes depressivos e o grupo controle ($F= 2.63$, $df=2.27$, $p=0.09$).

Gráfico 4.5: Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona. Nota: desafio: $F=97.13$, $df=2.27$, $p<0.001$; desafio vs. grupo (paciente/controle): $F=2.63$, $df=2.27$, $p=0.09$; tempo: $F=21.63$, $df=4.25$, $p<0.001$; tempo vs. grupo (paciente/controle): $F=1.12$, $df=4.25$, $p=0.36$; desafio vs Tempo: $F=15.13$, $df=8.21$, $p<0.001$; desafio vs tempo vs. grupo (Paciente/Controle): $F=1.37$, $df=8.21$, $p=0.26$.

4.2.2. Cortisol Salivar avaliado pela MANOVA para medidas repetidas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles

Quando analisado através da MANOVA para medidas repetidas o cortisol salivar às 22hs (no dia anterior), ao acordar, 30 e 60 minutos após a coleta e antes da coleta plasmática após os desafios, separadamente nos pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce encontramos diferenças entre o Placebo e Dexametasona ($p<0.001$) e entre o Placebo e a Fludrocortisona, ($p<0.001$) indicando supressão do cortisol salivar tanto pela Dexametasona, quanto pela Fludrocortisona. Além disso, encontramos também uma diferença significativa entre a Dexametasona e a Fludrocortisona ($p<0.001$). Estes achados indicam que a Dexametasona suprimiu mais do que a Fludrocortisona nos pacientes com presença de EP (ver gráfico 4.6).

Gráfico 4.6: Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.

Nos pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce quando analisado através da MANOVA para medidas repetidas o cortisol salivar às 22hs (no dia anterior), ao acordar, 30 e 60 minutos após a coleta e antes da coleta plasmática após os desafios, assim como nos pacientes com presença de EP, também encontramos diferenças entre o Placebo e Dexametasona ($p < 0.001$) e entre o Placebo e a Fludrocortisona ($p < 0.001$), indicando supressão do cortisol salivar tanto pela Dexametasona, quanto pela Fludrocortisona ($p < 0.001$). Além disso, encontramos também uma diferença significativa entre a Dexametasona e a Fludrocortisona. Estes achados indicam que a Dexametasona suprimiu mais do que a Fludrocortisona nos pacientes com ausência de EP (ver gráfico 4.7).

Gráfico 4.7: Cortisol salivar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona.

Conforme os dados do gráfico abaixo demonstram, a MANOVA para medidas repetidas não mostrou diferença do cortisol salivar após os Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona entre os pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce e com ausência de Estresse Precoce ($F= 2.63$, $df=2.27$, $p=0.09$).

Gráfico 4.8: Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona. Nota: EP: Estresse Precoce; desafio: $F=44.41$, $df=2.17$, $p<0.001$; desafio vs. grupo (presença de EP/ausência de EP): $F=1.12$, $df=2.17$, $p=0.35$; tempo: $F=8.15$, $df=4.15$, $p=0.001$; tempo vs. grupo (presença de EP/ausência de EP): $F= 0.76$, $df= 4.15$, $p=0.56$; desafio vs Tempo: $F=6.27$, $df=8.11$, $p=0.003$; desafio vs tempo vs. grupo (presença de EP/ausência de EP): $F= 0.86$, $df=8.11$, $p=0.57$.

A MANOVA para medidas repetidas também não mostrou diferença do cortisol salivar após os Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona entre os pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce, os pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce e os controles ($F=1.88$, $df=4.54$, $p=0.12$).

Gráfico 4.9: Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles às 22.00h (no dia anterior) e após administração de Placebo, Fludrocortisona, Prednisolona e Dexametasona. Nota: EP: Estresse Precoce; desafio: $F=92.86$, $df=2.26$, $p<0.001$; desafio vs. grupo (presença de EP/ausência de EP/controle): $F=1.88$, $df=4.54$, $p=0.12$; tempo: $F=19.50$, $df=4.24$, $p<0.001$; tempo vs. grupo (presença de EP/ausência de EP/controle): $F=0.79$, $df=8.50$, $p=0.61$; desafio vs Tempo: $F=14.49$, $df=8.20$, $p<0.001$; desafio vs tempo vs. grupo (presença de EP/ausência de EP/controle): $F=1.09$, $df=16.21$, $p=0.26$.

4.2.3. Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h, entre o acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'})

Referente à avaliação 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'}), nos pacientes depressivos após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona, encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=29.9$; d.f.=2; $p<0.001$). Conforme está demonstrado no gráfico 4.10, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. do que o Placebo ($p<0.001$) e do que a Fludrocortisona ($p<0.001$). Além disso, encontramos diferença significativa na supressão do cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. entre a Fludrocortisona e o Placebo ($p=0.006$).

Gráfico 4.10: Cortisol salivar em pacientes depressivos, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}). Nota: AUC= Área Sob a Curva; $n=20$; $p<0.001$; $*p<0.01$.**

Quando avaliado 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'}), nos controles após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona, encontramos diferenças significativas entre os desafios ($F=33.9$; d.f.=2; $p<0.001$). Conforme está demonstrado no gráfico 4.11, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. do que o Placebo ($p<0.001$) e do que a Fludrocortisona ($p<0.001$), enquanto entre o Placebo e a Fludrocortisona não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. ($p=0.25$). Estes achados indicam que o Placebo e a Fludrocortisona induzem níveis semelhantes de supressão nos controles.

Gráfico 4.11: Cortisol salivar em controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}). Nota: AUC= Área Sob a Curva; $n=10$; $**p<0.001$.

No gráfico 4.12 e na tabela 4.7 estão representados 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'}), no grupo de pacientes depressivos e no grupo controle após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona. Não foram encontradas diferenças significativas dos valores da AUC do cortisol salivar entre os grupos após a administração de Placebo ($p=0.36$) e de Dexametasona ($p=0.39$), indicando que pacientes e controles apresentaram supressão semelhante após os desafios. No entanto, encontramos uma diferença significativa dos valores da AUC do cortisol salivar entre os grupos após a administração de Fludrocortisona ($p=0.04$). Especificamente os pacientes depressivos apresentaram valores menores da AUC do cortisol salivar do que nos controles, indicando que a Fludrocortisona suprimiu mais nos pacientes do que nos controles.

Gráfico 4.12: Cortisol salivar em pacientes depressivos e controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}). Nota: AUC= Área Sob a Curva; $*p<0.05$.

Baseado nas mudanças de porcentagem intra-individuais na curva ($AUC_{0-30'-60'}$) do cortisol salivar descritas em estudos prévios (Juruena, 2007; Pariante et al., 2002; 2004), os dados também foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do cortisol salivar pela Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e pela Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) com relação ao Placebo ($AUC_{Placebo}$) em pacientes depressivos e controles. Conforme está demonstrado na tabela 4.7, nos itens da porcentagem de supressão pela Dexametasona e pela Fludrocortisona, os pacientes depressivos apresentaram uma tendência de suprimirem menos com a Dexametasona do que os controles: -83.5% nos pacientes depressivos vs -93.5% nos controles ($p=0.057$). Entretanto, pacientes e controles apresentaram supressão semelhante com a Fludrocortisona: -27.1% nos pacientes depressivos vs -19.6% nos controles ($p=0.72$).

Tabela 4.7-Cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles, após a administração de Placebo ($AUC_{Placebo}$), Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) às 22.00 h (no dia anterior) e porcentagem de supressão pela Dexametasona e Fludrocortisona

	Pacientes Depressivos (n= 20) Média ($\pm epm$)	Controles (n=10) Média ($\pm epm$)	p
AUC Placebo (0-30'-60')	33.7 (± 3.6)	40.0 (± 3.9)	0.36
AUC Dexametasona (0-30'-60')	3.4 (± 0.6)	2.5 (± 0.5)	0.39
AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	21.0 (± 3.1)	32.3 (± 4.4)	0.04*
Porcentagem de supressão pela Dexametasona	-83.5 (± 4.8)	-93.5 (± 1.0)	0.057 [#]
Porcentagem de supressão pela Fludrocortisona	-27.1 (± 13.9)	-19.6 (± 8.1)	0.72

Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar); *epm*: erro da média; * $p < 0.05$; [#]Tendência.

4.2.4. Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$)

Conforme avaliado os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar, expressos como área sob a curva ($AUC_{0-30'-60'}$), nos pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona, encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=22.4$; d.f.=2; $p<0.001$). Conforme está demonstrado no gráfico 4.13, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. do que o Placebo ($p<0.001$) e a Fludrocortisona ($p=0.001$). Além disso, encontrado diferença significativa na supressão do cortisol salivar medido entre o acordar, 30 e 60 min. após entre a Fludrocortisona e o Placebo ($p=0.02$).

Gráfico 4.13: Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior) entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar ($AUC_{0-30'-60'}$). Nota: AUC= Área Sob a Curva; $n=13$; * $p=0.02$; ** $p=0.001$; *** $p<0.001$.

Ao avaliar os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar, expressos como área sob a curva ($AUC_{0-30'-60'}$), nos pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona, encontramos diferenças significativas entre os desafios ($F=7.15$; d.f.=2; $p=0.005$). Segundo está demonstrado no gráfico 4.14, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol salivar medido entre ao acordar, 30 e 60 min. do que o Placebo ($p=0.004$). Não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol entre a Dexametasona e a Fludrocortisona ($p=0.12$) e entre o Placebo e a Fludrocortisona ($p=0.24$).

Gráfico 4.14: Cortisol salivar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minutos), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}). Nota: AUC= Área Sob a Curva; $n=7$; $**p<0.01$.

No gráfico 4.15 e na tabela 4.8 estão representados 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'}), no grupo de pacientes depressivos com presença e com ausência de Estresse Precoce e no grupo controle após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona. Não foram encontradas diferenças significativas dos valores da AUC do cortisol salivar entre os grupos após a administração de Placebo ($p=0.38$), de Dexametasona ($p=0.24$) e de Fludrocortisona ($p=0.12$), indicando que tanto os pacientes depressivos com presença de EP, quanto os pacientes depressivos com ausência de EP e os controles apresentaram supressão semelhante após os desafios.

Gráfico 4.15: Cortisol salivar em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles, após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior), entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar (AUC_{0-30'-60'}). Nota: AUC= Área Sob a Curva.

Conforme descrito nas duas últimas linhas da tabela 4.8, os dados também foram analisados através da comparação da porcentagem de supressão do cortisol salivar pela Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e pela Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) com relação ao Placebo ($AUC_{Placebo}$), em pacientes depressivos com presença e com ausência de Estresse Precoce e controles. Tanto os pacientes depressivos com presença e ausência de EP os controles apresentaram supressão semelhante com a Dexametasona: -86.5% nos pacientes depressivos com presença de EP vs -77.9% nos pacientes depressivos com ausência de EP vs -93.5% nos controles ($p=0.23$) e com a Fludrocortisona: -39.8% nos pacientes depressivos com presença de EP vs -3.6% nos pacientes depressivos com ausência de EP vs -19.6% nos controles ($p=0.33$).

Tabela 4.8- Cortisol salivar entre ao acordar (0 minuto), 30 e 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles, após a administração de Placebo ($AUC_{Placebo}$), Dexametasona ($AUC_{Dexametasona}$) e Fludrocortisona ($AUC_{Fludrocortisona}$) às 22.00 h (no dia anterior) e porcentagem de supressão pela Dexametasona e Fludrocortisona

	Pacientes Depressivos		Controles	<i>p</i>
	Presença de Estresse Precoce (<i>n</i> = 13) Média ($\pm epm$)	Ausência de Estresse Precoce (<i>n</i> = 7) Média ($\pm epm$)	(<i>n</i> =10) Média ($\pm epm$)	
AUC Placebo (0-30'-60')	36.0 (± 4.2)	29.6 (± 6.9)	40.0 (± 3.9)	0.38
AUC Dexametasona (0-30'-60')	2.8 (± 0.4)	4.5 (± 1.6)	2.5 (± 0.5)	0.23
AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	22.4 (± 4.4)	18.4 (± 3.8)	32.3 (± 4.4)	0.12
Porcentagem de supressão pela Dexametasona	-86.5 (± 6.0)	-77.9 (± 8.4)	-93.5 (± 1.0)	0.23
Porcentagem de supressão pela Fludrocortisona	-39.8 (± 9.8)	-3.6 (± 35.4)	-19.6 (± 8.1)	0.33
Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); <i>epm</i> : erro da média				

4.2.5. Cortisol plasmático após administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona em pacientes depressivos e controles

Referente os níveis de cortisol plasmático coletado entre às 8:00 e 9:00 hs, após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona nos pacientes depressivos, encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=39.8$; d.f.=2; $p<0.001$). A média do cortisol plasmático nos pacientes depressivos foi de 454.9 (± 36.4) após Placebo, de 71.1 (± 13.2) após Dexametasona e de 377.1 (± 40.0) após Fludrocortisona. Conforme está demonstrado no gráfico 4.16, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol plasmático do que a Fludrocortisona ($p<0.001$) e do que o Placebo ($p<0.001$), enquanto entre o Placebo e a Fludrocortisona não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol plasmático ($p=0.21$).

Gráfico 4.16: Cortisol plasmático em pacientes depressivos após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (um dia antes). Nota: $n=20$; $**p<0.001$.

Ao avaliar os níveis de cortisol plasmático coletado entre às 8:00 e 9:00 hs após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona nos controles, encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=18.9$; d.f.=2; $p<0.001$). A média do cortisol plasmático nos controles foi de 437.0 (± 61.3) após Placebo, de 77.5 (± 27.1) após Dexametasona e de 324.2 (± 29.4) após Fludrocortisona. Conforme demonstrado no gráfico 4.17, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol plasmático do que o Placebo ($p<0.001$) e a Fludrocortisona ($p=0.001$), enquanto que entre o Placebo e a Fludrocortisona não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol plasmático ($p=0.16$).

Gráfico 4.17: Cortisol plasmático em controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior). Nota: $n=10$; $**p<0.001$; $*p=0.001$.

No gráfico 4.18 estão representados os níveis de cortisol plasmático no grupo de pacientes depressivos e no grupo controle após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol plasmático entre os grupos após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona, demonstrando que os dois grupos apresentaram supressão semelhante do cortisol plasmático, mesmo após os desafios.

Gráfico 4.18: Comparação do cortisol plasmático em pacientes depressivos e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior).

4.2.6. Cortisol plasmático após administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles

Relativo aos níveis de cortisol plasmático coletado entre às 8:00 e 9:00 hs, após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona nos pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=28.0$; d.f.=2; $p<0.001$). A média do cortisol plasmático nos pacientes com presença de EP foi de 459.7 (± 43.2) após Placebo, de 54.9 (± 6.5) após Dexametasona e de 384.7 (± 55.2) após Fludrocortisona. Conforme está demonstrado no gráfico 4.19, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol plasmático do que a Fludrocortisona ($p<0.001$) e do que o Placebo ($p<0.001$), enquanto que entre o Placebo e a Fludrocortisona não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol plasmático ($p=0.40$).

Gráfico 4.19: Cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (um dia antes). Nota: $n=13$; $**p<0.001$.

Quando avaliado os níveis de cortisol plasmático coletado entre às 8:00 e 9:00 hs, após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona nos pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce, encontramos diferenças significativas entre os três desafios ($F=10.4$; d.f.=2; $p=0.001$). A média do cortisol plasmático nos pacientes com ausência de EP foi de 446.2 (± 71.0) após Placebo, de 101.3 (± 34.4) após Dexametasona e de 363.0 (± 55.4) após Fludrocortisona. Conforme está demonstrado no gráfico 4.20, a Dexametasona suprimiu mais o cortisol plasmático do que o Placebo ($p=0.001$) e do que a Fludrocortisona ($p=0.01$), enquanto entre o Placebo e a Fludrocortisona não foram encontradas diferenças na supressão do cortisol plasmático ($p=0.55$).

Gráfico 4.20: Cortisol plasmático em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (um dia antes). Nota: $n=7$; $**p=0.001$; $*p=0.01$.

No gráfico 4.21 estão representados os níveis de cortisol plasmático nos pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e nos controles, após a administração às 22hs (no dia anterior) de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona. Não foram encontradas diferenças significativas do cortisol plasmático após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona entre os três grupos, demonstrando que os grupos apresentaram supressão semelhante do cortisol plasmático após os desafios.

Gráfico 4.21: Comparação do cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles após a administração de Placebo, Dexametasona e Fludrocortisona às 22.00 h (no dia anterior).

4.2.7. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo

Na amostra avaliada, observamos diferença significativa nos níveis de cortisol salivar ao acordar entre os pacientes depressivos e o grupo controle, após a administração de Placebo ($t=-2.2$; $df=28.0$; $p=0.03$). Conforme os dados demonstrados na tabela 4.9, os pacientes (média: 23.6 ± 3.6) apresentaram níveis significativamente menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles (média: 36.3 ± 3.7), porém não diferiram com relação às demais medidas de cortisol avaliadas.

Tabela 4.9- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo			
	Pacientes Depressivos ($n=20$) Média ($\pm e_{pm}$)	Controles ($n=10$) Média ($\pm e_{pm}$)	<i>p</i>
Cortisol Salivar - 22hs	8.0 (± 1.6)	7.8 (± 2.7)	0.94
Cortisol Salivar - Ao Acordar	23.6 (± 3.6)	36.3 (± 3.7)	0.03*
Cortisol Salivar - 30 minutos após Acordar	38.7 (± 4.8)	44.6 (± 5.8)	0.46
Cortisol Salivar - 60 minutos após Acordar	33.9 (± 3.2)	34.6 (± 3.8)	0.89
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	29.6 (± 3.5)	32.4 (± 3.9)	0.62
Cortisol Salivar – AUC_{Placebo (0-30'-60')}	34.7 (± 3.7)	40.0 (± 3.9)	0.36
Cortisol Plasmático – 8-9hs	454.9 (± 36.4)	437.0 (± 61.3)	0.79
Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); <i>epm</i> : erro da média; * $p<0.05$.

Gráfico 4.22: Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de placebo em pacientes depressivos e controles. Nota: * $p < 0.05$.

Gráfico 4.23: Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de placebo em pacientes depressivos e controles. Nota: * $p < 0.05$.

4.2.8. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo

Tabela 4.10- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Placebo				
	Pacientes Depressivos		Controles	ANOVA
	Presença de Estresse Precoce (n= 13) Média (±epm)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7) Média (±epm)	(n=10) Média (±epm)	
Cortisol Salivar - 22hs	8.3 (±2.1)	7.5 (±2.6)	7.8 (±2.7)	F=0.02, p=0.98
Cortisol Salivar – Ao Acordar	26.2 (±4.4)	18.9 (±6.4) [#]	36.3 (±3.7)	F=2.97, p=0.07
Cortisol Salivar – 30 minutos após Acordar	41.3 (±5.9)	33.9 (±8.8)	44.6 (±5.8)	F=0.56, p=0.58
Cortisol Salivar – 60 minutos após Acordar	35.2 (±3.7)	31.5 (±5.8)	34.6 (±3.8)	F=0.18, p=0.84
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	33.0 (±2.8)	23.3 (±7.1)	32.4 (±3.9)	F=1.34, p=0.28
Cortisol Salivar – AUC Placebo (0-30'-60')	36.0 (±4.2)	29.6 (±6.9)	40.0 (±3.9)	F=0.99, p=0.38
Cortisol Plasmático – 8-9hs	459.7 (±43.2)	446.2 (±71.0)	437.0 (±61.3)	F=0.04, p=0.95
Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); epm: erro da média; Teste ANOVA seguido de pós-teste de Tukey. [#] p=0.06 entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.				

Quando comparados entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles, encontramos uma tendência dos três grupos diferirem entre si com relação ao cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo ($F=2.97$; d.f.=2; $p=0.07$). O pós-teste demonstrou uma tendência dos pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce apresentarem níveis menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles ($p=0.06$). As médias dos níveis de cortisol salivar ao acordar não diferiram entre os pacientes com presença de Estresse Precoce e os controles ($p=0.25$) e entre os pacientes do grupo presença e do grupo ausência de Estresse Precoce ($p=0.55$).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos com relação às médias dos demais níveis de cortisol salivar e plasmático. Estes dados estão representados detalhadamente nos gráficos abaixo.

Gráfico 4.24: Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de placebo em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles. Nota: # $p=0.06$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.

Gráfico 4.25: Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de placebo em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles. Nota: # $p=0.06$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.

4.2.9. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (do dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles

Nos pacientes com presença de Estresse Precoce encontramos diversas correlações significativas entre as medidas de cortisol salivar, após a administração de Placebo, com os sintomas depressivos, sendo: correlação positiva de intensidade moderada entre o cortisol ao acordar e os escores da Subescala de Depressão da HAD (HAD-D: $p=0.04$); correlação positiva de intensidade moderada entre o cortisol salivar 60 minutos após acordar e os escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D: $p=0.04$); correlação positiva de forte intensidade entre o cortisol salivar 60 minutos após acordar e os escores da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: $p=0.004$) e correlação positiva de moderada intensidade entre a ($AUC_{0-30'-60'}$) do cortisol salivar e os escores da Subescala de Depressão da HAD (HAD-D: $p=0.03$). Não foram identificadas correlações significativas nos pacientes com presença de EP entre o cortisol salivar às 22hs (no dia anterior), 30 minutos após acordar e antes da coleta plasmática, sendo após a administração de Placebo e as medidas psicométricas.

Detectamos ainda nos pacientes com presença de EP uma correlação negativa de intensidade moderada entre o cortisol plasmático e os sintomas de impulsividade avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: $p=0.04$) e uma correlação positiva de moderada intensidade entre o aumento do cortisol plasmático e o aumento da gravidade do Estresse Precoce avaliado pelos escores do instrumento (QUESI: $p=0.01$), conforme demonstrados na tabela 4.11 e nos gráficos 4.26 a 4.31.

Nos pacientes com ausência de Estresse Precoce encontramos uma correlação positiva de forte intensidade entre o cortisol salivar ao acordar e o aumento dos sintomas de desesperança avaliados através da Escala de Desesperança de Beck (BHS: $p=0.01$). Não encontramos correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar e plasmático com as medidas psicométricas nos pacientes com ausência de EP, vide tabela 4.12 e gráfico 4.32.

Nos controles encontramos uma correlação positiva de forte intensidade entre o cortisol às 22hs e os escores do Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI: $p=0.01$) e uma correlação negativa de moderada intensidade entre o cortisol salivar 60 minutos após acordar e os sintomas de impulsividade avaliados através da Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11: $p=0.01$). Não encontramos correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar e plasmático após a administração de Placebo com as medidas psicométricas nos controles, sendo evidenciados na tabela 4.13 e nos gráficos 4.33 e 4.34.

Tabela 4.11- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce (n=13)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Placebo (0-30'-60')	Plasmático
BDI	r= 0.34 <i>p</i> = 0.26	r= 0.22 <i>p</i> = 0.46	r= -0.02 <i>p</i> = 0.94	r= 0.06 <i>p</i> = 0.82	r= 0.10 <i>p</i> = 0.73	r= 0.05 <i>p</i> = 0.85	r= 0.08 <i>p</i> = 0.80
BAI	r= -0.09 <i>p</i> = 0.77	r= 0.05 <i>p</i> = 0.87	r= 0.15 <i>p</i> = 0.63	r= 0.22 <i>p</i> = 0.47	r= -0.25 <i>p</i> = 0.40	r= 0.16 <i>p</i> = 0.59	r= 0.001 <i>p</i> = 0.99
BHS	r= -0.20 <i>p</i> = 0.51	r= 0.29 <i>p</i> = 0.33	r= 0.12 <i>p</i> = 0.70	r= 0.24 <i>p</i> = 0.42	r= 0.01 <i>p</i> = 0.95	r= 0.21 <i>p</i> = 0.48	r= 0.002 <i>p</i> = 0.99
BSI	r= 0.09 <i>p</i> = 0.76	r= 0.06 <i>p</i> = 0.84	r= -0.51 <i>p</i> = 0.07	r= -0.08 <i>p</i> = 0.77	r= -0.25 <i>p</i> = 0.40	r= -0.37 <i>p</i> = 0.22	r= 0.24 <i>p</i> = 0.42
BIS-11	r= -0.14 <i>p</i> = 0.64	r= 0.44 <i>p</i> = 0.13	r= 0.13 <i>p</i> = 0.67	r= 0.32 <i>p</i> = 0.29	r= -0.14 <i>p</i> = 0.65	r= -0.28 <i>p</i> = 0.35	r= -0.57 <i>p</i> = 0.04*
HAD-D	r= -0.13 <i>p</i> = 0.63	r= 0.57 <i>p</i> = 0.04*	r= 0.50 <i>p</i> = 0.07	r= 0.44 <i>p</i> = 0.13	r= 0.42 <i>p</i> = 0.15	r= 0.60 <i>p</i> = 0.03*	r= -0.11 <i>p</i> = 0.71
HAD-A	r= 0.15 <i>p</i> = 0.61	r= 0.22 <i>p</i> = 0.46	r= -0.23 <i>p</i> = 0.45	r= 0.07 <i>p</i> = 0.80	r= 0.07 <i>p</i> = 0.80	r= -0.08 <i>p</i> = 0.78	r= 0.31 <i>p</i> = 0.30
HAM-D	r= -0.35 <i>p</i> = 0.24	r= 0.18 <i>p</i> = 0.55	r= 0.33 <i>p</i> = 0.27	r= 0.57 <i>p</i> = 0.04*	r= 0.07 <i>p</i> = 0.81	r= 0.41 <i>p</i> = 0.16	r= -0.07 <i>p</i> = 0.81
MADRS	r= -0.45 <i>p</i> = 0.14	r= 0.28 <i>p</i> = 0.38	r= 0.37 <i>p</i> = 0.23	r= 0.76 <i>p</i> = 0.004**	r= 0.11 <i>p</i> = 0.74	r= 0.49 <i>p</i> = 0.10	r= -0.07 <i>p</i> = 0.82
QESI	r= -0.08 <i>p</i> = 0.79	r= -0.05 <i>p</i> = 0.85	r= 0.10 <i>p</i> = 0.74	r= 0.36 <i>p</i> = 0.23	r= 0.41 <i>p</i> = 0.16	r= 0.14 <i>p</i> = 0.65	r= 0.66 <i>p</i> = 0.01**

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p < 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

Gráfico 4.26: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce. Nota: $n=13$; $r=0.57$, $p=0.04$.

Gráfico 4.27: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAM-D. Nota: $n=13$; $r=0.57$, $p=0.04$.

Gráfico 4.28: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da MADRS. Nota: $n=13$; $r=0.76$, $p=0.004$.

Gráfico 4.29: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 min), 30 e 60 minutos após acordar (AUC 0-30'-60') após a administração de Placebo e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce. Nota: $n=13$; $r=0.60$, $p=0.03$.

Gráfico 4.30: Correlação negativa entre os níveis de cortisol plasmático após a administração de Placebo e os sintomas de impulsividade avaliados através dos escores do BIS-11 em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce. Nota: $n=13$; $r=-0.57$, $p=0.04$.

Gráfico 4.31: Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático após a administração de Placebo e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce. Nota: $n=13$; $r=0.66$; $p=0.01$.

Tabela 4.12- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce ($n=7$)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Placebo (0-30'-60')	Plasmático
BDI	$r= 0.40$ $p= 0.37$	$r= 0.58$ $p= 0.17$	$r= 0.39$ $p= 0.38$	$r= 0.31$ $p= 0.49$	$r= -0.02$ $p= 0.95$	$r= 0.45$ $p= 0.31$	$r= 0.21$ $p= 0.65$
BAI	$r= 0.39$ $p= 0.38$	$r= 0.63$ $p= 0.12$	$r= 0.45$ $p= 0.31$	$r= -0.05$ $p= 0.91$	$r= 0.37$ $p= 0.40$	$r= 0.42$ $p= 0.35$	$r= -0.10$ $p= 0.82$
BHS	$r= 0.42$ $p= 0.35$	$r= 0.81$ $p= 0.03^*$	$r= 0.64$ $p= 0.12$	$r= 0.41$ $p= 0.36$	$r= 0.15$ $p= 0.74$	$r= 0.68$ $p= 0.09$	$r= 0.20$ $p= 0.67$
BSI	$r= -0.06$ $p= 0.88$	$r= -0.02$ $p= 0.96$	$r= -0.15$ $p= 0.74$	$r= -0.05$ $p= 0.91$	$r= -0.36$ $p= 0.42$	$r= -0.11$ $p= 0.81$	$r= -0.09$ $p= 0.84$
BIS-11	$r= -0.27$ $p= 0.55$	$r= -0.46$ $p= 0.30$	$r= -0.10$ $p= 0.82$	$r= 0.37$ $p= 0.41$	$r= -0.11$ $p= 0.81$	$r= -0.09$ $p= 0.84$	$r= 0.19$ $p= 0.68$
HAD-D	$r= 0.48$ $p= 0.27$	$r= 0.58$ $p= 0.17$	$r= 0.56$ $p= 0.19$	$r= 0.55$ $p= 0.19$	$r= 0.18$ $p= 0.70$	$r= 0.60$ $p= 0.15$	$r= 0.41$ $p= 0.36$
HAD-A	$r= -0.01$ $p= 0.98$	$r= 0.17$ $p= 0.70$	$r= 0.22$ $p= 0.64$	$r= 0.31$ $p= 0.50$	$r= -0.26$ $p= 0.57$	$r= 0.24$ $p= 0.60$	$r= -0.20$ $p= 0.66$
HAM-D	$r= 0.36$ $p= 0.42$	$r= -0.24$ $p= 0.60$	$r= -0.42$ $p= 0.35$	$r= -0.17$ $p= 0.71$	$r= -0.64$ $p= 0.12$	$r= -0.35$ $p= 0.43$	$r= -0.26$ $p= 0.57$
MADRS	$r= 0.32$ $p= 0.53$	$r= -0.14$ $p= 0.79$	$r= -0.46$ $p= 0.35$	$r= -0.32$ $p= 0.53$	$r= -0.54$ $p= 0.26$	$r= -0.40$ $p= 0.43$	$r= -0.24$ $p= 0.64$
QUESI	$r= -0.49$ $p= 0.26$	$r= -0.27$ $p= 0.55$	$r= -0.33$ $p= 0.46$	$r= -0.34$ $p= 0.45$	$r= -0.38$ $p= 0.40$	$r= -0.34$ $p= 0.45$	$r= -0.54$ $p= 0.20$

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p<0.05$.

Gráfico 4.32: Correlação positiva entre o aumento dos níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Placebo e o aumento da desesperança avaliada através dos escores do BHS em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce. Nota: $n=7$; $r=0.81$, $p=0.03$.

Tabela 4.13- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Placebo com as medidas psicométricas em controles (n=10)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Placebo (0-30'-60')	Plasmático
BDI	r= 0.13 p= 0.71	r= 0.17 p= 0.63	r= -0.60 p= 0.07	r= 0.12 p= 0.74	r= 0.09 p= 0.80	r= -0.38 p= 0.28	r= 0.11 p= 0.76
BAI	r= 0.41 p= 0.24	r= -0.03 p= 0.93	r= -0.30 p= 0.40	r= 0.06 p= 0.86	r= 0.19 p= 0.60	r= -0.21 p= 0.55	r= 0.25 p= 0.49
BHS	r= 0.29 p= 0.42	r= -0.58 p= 0.08	r= -0.38 p= 0.28	r= -0.15 p= 0.67	r= -0.10 p= 0.77	r= -0.46 p= 0.18	r= 0.33 p= 0.35
BSI	r= -0.07 p= 0.84	r= 0.23 p= 0.51	r= -0.51 p= 0.13	r= 0.12 p= 0.73	r= 0.006 p= 0.99	r= -0.30 p= 0.40	r= -0.20 p= 0.57
BIS-11	r= -0.15 p= 0.67	r= 0.21 p= 0.56	r= -0.35 p= 0.32	r= -0.68 p= 0.03*	r= -0.35 p= 0.32	r= -0.38 p= 0.28	r= -0.35 p= 0.32
HAD-D	r= 0.21 p= 0.56	r= 0.23 p= 0.51	r= -0.48 p= 0.16	r= -0.27 p= 0.45	r= -0.004 p= 0.99	r= -0.37 p= 0.29	r= 0.15 p= 0.67
HAD-A	r= 0.10 p= 0.77	r= 0.13 p= 0.72	r= -0.35 p= 0.31	r= 0.14 p= 0.70	r= 0.14 p= 0.70	r= -0.20 p= 0.58	r= -0.11 p= 0.75
HAM-D	r= 0.43 p= 0.21	r= -0.06 p= 0.87	r= -0.41 p= 0.23	r= 0.26 p= 0.46	r= 0.45 p= 0.19	r= -0.25 p= 0.47	r= 0.29 p= 0.42
MADRS	r= 0.15 p= 0.67	r= 0.14 p= 0.68	r= -0.57 p= 0.08	r= 0.13 p= 0.72	r= 0.16 p= 0.66	r= -0.36 p= 0.30	r= 0.001 p= 0.99
QUESI	r= 0.88 p=0.001**	r= -0.12 p= 0.73	r= -0.21 p= 0.55	r= 0.14 p= 0.69	r= 0.56 p= 0.09	r= -0.15 p= 0.67	r= 0.48 p= 0.16

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p < 0.05$, ** $p \leq 0.001$.

Gráfico 4.33: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) a administração de Placebo e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em controles. Nota: $n=10$; $r=0.88$; $p=0.001$.

Gráfico 4.34: Correlação negativa entre o cortisol salivar 60 minutos após acordar em controles após a administração de Placebo e os sintomas de impulsividade avaliados através dos escores do BIS-11. Nota: $n=10$; $r=-0.68$, $p=0.03$.

4.2.10. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona

Tabela 4.14- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona

	Pacientes Depressivos (n= 20) Média (±epm)	Controles (n=10) Média (±epm)	p
Cortisol Salivar - 22hs	7.1 (±1.0)	5.6 (±1.1)	0.39
Cortisol Salivar - Ao Acordar	1.8 (±0.0)	1.7 (±0.0)	0.06
Cortisol Salivar - 30 minutos após Acordar	3.7 (±0.8)	2.7 (±0.6)	0.42
Cortisol Salivar - 60 minutos após Acordar	4.4 (±0.9)	3.2 (±0.8)	0.41
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	4.3 (±0.8)	4.1 (±1.5)	0.92
Cortisol Salivar – AUC _{Dexametasona (0-30'-60')}	3.4 (±0.6)	2.5 (±0.5)	0.39
Cortisol Plasmático – 8-9hs	71.1 (±13.2)	77.5 (±27.1)	0.81

Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); *epm*: erro da média.

Quando comparados os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona entre pacientes depressivos e controles, encontramos uma tendência dos pacientes apresentarem maiores níveis de cortisol salivar ao acordar do que os controles ($t=1.9$; $df=19.0$; $p=0.06$). No entanto, esta tendência não foi observada nas demais medidas de cortisol salivar avaliadas. Com relação aos níveis médios de cortisol plasmático também não encontramos diferença significativa entre os grupos. Estes dados estão representados detalhadamente nos gráfico 4.35.

Gráfico 4.35: Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de dexametasona em pacientes depressivos e controles. Nota: $^{\#}p=0.06$.

4.2.11. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona

Tabela 4.15- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Dexametasona

	Pacientes Depressivos		Controles (n=10) Média ($\pm$ epm)	ANOVA
	Presença de Estresse Precoce (n= 13) Média ($\pm$ epm)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7) Média ($\pm$ epm)		
Cortisol Salivar - 22hs	6.7 ($\pm$ 1.1)	7.7 ($\pm$ 2.2)	5.6 ($\pm$ 1.1)	F=0.48, $p=0.62$
Cortisol Salivar – Ao Acordar	1.7 ($\pm$ 0.0) [¶]	2.0 ($\pm$ 0.2) [#]	1.7 ($\pm$ 0.0)	F=3.83, $p=0.03$
Cortisol Salivar – 30 minutos após Acordar	2.8 ($\pm$ 0.4)	5.4 ($\pm$ 2.1)	2.7 ($\pm$ 0.6)	F=1.99, $p=0.15$
Cortisol Salivar – 60 minutos após Acordar	3.9 ($\pm$ 0.9)	5.4 ($\pm$ 2.3)	3.2 ($\pm$ 0.8)	F=0.66, $p=0.52$
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	3.7 ($\pm$ 0.7)	5.2 ($\pm$ 2.0)	4.1 ($\pm$ 1.5)	F=0.30, $p=0.74$
Cortisol Salivar – AUC_{Dexametasona (0-30'-60')}	2.8 ($\pm$ 0.4)	4.5 ($\pm$ 1.6)	2.5 ($\pm$ 0.5)	F=1.54, $p=0.23$
Cortisol Plasmático – 8-9hs	54.9 ($\pm$ 6.5)	101.3 ($\pm$ 34.4)	77.5 ($\pm$ 27.1)	F=1.10, $p=0.34$

Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); epm: erro da média; Teste ANOVA seguido de pós-teste de Tukey.
[#] $p=0.03$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles.
[¶] $p=0.06$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

Ao avaliarmos os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles, os três grupos diferiram entre si com relação às médias do cortisol salivar ao acordar ($F=3.83$; d.f.=2; $p=0.03$). Os dados do pós-teste de Tukey demonstram que os pacientes depressivos com ausência de EP apresentaram níveis significativamente maiores de cortisol salivar ao acordar após a administração de Dexametasona do que os controles ($p=0.03$). Encontramos também uma tendência dos pacientes com ausência de EP apresentarem maiores níveis de cortisol salivar ao acordar do que os pacientes com presença de EP ($p=0.06$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes com presença de EP e os controles ($p=0.89$) e também não

foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos com relação às demais medidas de cortisol salivar e plasmático.

Gráfico 4.36: Níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de dexametasona em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles. Nota: # $p=0.03$ entre Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce versus Controles; § $p=0.06$ entre Pacientes Depressivos com Presença de Estresse Precoce versus Pacientes Depressivos com Ausência de Estresse Precoce.

4.2.12. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles

Nos pacientes com presença de Estresse Precoce não identificamos nenhuma correlação significativa entre as medidas de cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas, como demonstra a tabela 4.16.

Nos pacientes com ausência de Estresse Precoce encontramos uma correlação negativa de forte intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar e a diminuição da gravidade do EP, avaliado pelos escores do instrumento (QUESI: $p=0.01$). Neste mesmo sentido, encontramos também uma correlação negativa de forte intensidade entre a (AUC_{0-30'-60'}) do cortisol salivar e a diminuição da gravidade do EP avaliado pelos escores do instrumento (QUESI: $p=0.04$). Não encontramos correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar e plasmático com as medidas psicométricas nos pacientes com ausência de EP, vide tabela 4.17 e nos gráficos 4.37 e 4.38.

Nos controles não identificamos nenhuma correlação significativa entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas (ver tabela 4.18).

Tabela 4.16-Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce (n=13)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Dexametasona (0-30'-60')	Plasmático 0
BDI	r= -0.28 p= 0.35	r= 0.21 p= 0.48	r= -0.17 p= 0.57	r= -0.07 p= 0.83	r= -0.03 p= 0.91	r= -0.12 p= 0.69	r= -0.18 p= 0.56
BAI	r= 0.03 p= 0.91	r= 0.23 p= 0.45	r= 0.02 p= 0.93	r= -0.05 p= 0.86	r= -0.09 p= 0.76	r= -0.01 p= 0.97	r= 0.15 p= 0.62
BHS	r= -0.19 p= 0.53	r= 0.03 p= 0.93	r= 0.12 p= 0.69	r= -0.05 p= 0.86	r= 0.13 p= 0.67	r= 0.04 p= 0.89	r= -0.04 p= 0.88
BSI	r= -0.05 p= 0.86	r= -0.30 p= 0.32	r= -0.25 p= 0.40	r= -0.17 p= 0.58	r= -0.11 p= 0.72	r= -0.23 p= 0.45	r= -0.17 p= 0.57
BIS-11	r= 0.23 p= 0.44	r= -0.15 p= 0.61	r= 0.40 p= 0.18	r= 0.17 p= 0.56	r= 0.39 p= 0.38	r= 0.30 p= 0.32	r= 0.23 p= 0.45
HAD-D	r= 0.24 p= 0.43	r= 0.46 p= 0.11	r= 0.42 p= 0.15	r= 0.03 p= 0.91	r= 0.35 p= 0.24	r= 0.24 p= 0.42	r= 0.05 p= 0.86
HAD-A	r= 0.21 p= 0.49	r= 0.20 p= 0.51	r= 0.000 p= 0.99	r= -0.19 p= 0.52	r= 0.01 p= 0.96	r= -0.10 p= 0.74	r= -0.01 p= 0.96
HAM-D	r= -0.42 p= 0.15	r= -0.18 p= 0.56	r= -0.26 p= 0.38	r= -0.32 p= 0.28	r= -0.28 p= 0.35	r= -0.31 p= 0.30	r= -0.44 p= 0.13
MADRS	r= -0.24 p= 0.45	r= -0.06 p= 0.85	r= -0.01 p= 0.97	r= -0.24 p= 0.46	r= -0.10 p= 0.76	r= -0.14 p= 0.67	r= -0.25 p= 0.43
QUESI	r= -0.19 p= 0.52	r= 0.22 p= 0.46	r= -0.25 p= 0.41	r= -0.40 p= 0.17	r= -0.42 p= 0.15	r= -0.35 p= 0.24	r= -0.14 p= 0.64

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva.

Tabela 4.17- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce (n=7)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Dexametasona (0-30'-60')	Plasmático
BDI	r= 0.15 p= 0.75	r= -0.26 p= 0.57	r= -0.11 p= 0.80	r= -0.30 p= 0.50	r= -0.24 p= 0.60	r= -0.19 p= 0.68	r= -0.06 p= 0.99
BAI	r= 0.53 p= 0.22	r= -0.001 p= 0.99	r= 0.33 p= 0.46	r= -0.20 p= 0.66	r= 0.25 p= 0.59	r= 0.29 p= 0.53	r= 0.40 p= 0.38
BHS	r= 0.37 p= 0.41	r= -0.25 p= 0.59	r= 0.23 p= 0.62	r= 0.008 p= 0.99	r= 0.08 p= 0.86	r= 0.15 p= 0.75	r= 0.32 p= 0.48
BSI	r= -0.48 p= 0.27	r= -0.27 p= 0.56	r= -0.75 p= 0.054	r= -0.72 p= 0.06	r= -0.70 p= 0.08	r= -0.75 p= 0.051	r= -0.61 p= 0.14
BIS-11	r= -0.42 p= 0.34	r= 0.58 p= 0.17	r= -0.26 p= 0.57	r= 0.03 p= 0.94	r= -0.05 p= 0.90	r= -0.14 p= 0.76	r= -0.38 p= 0.39
HAD-D	r= 0.36 p= 0.42	r= 0.06 p= 0.88	r= 0.23 p= 0.61	r= 0.09 p= 0.85	r= 0.12 p= 0.79	r= 0.19 p= 0.69	r= 0.25 p= 0.59
HAD-A	r= -0.02 p= 0.95	r= -0.07 p= 0.87	r= 0.03 p= 0.95	r= 0.001 p= 0.99	r= -0.03 p= 0.95	r= 0.01 p= 0.97	r= -0.08 p= 0.87
HAM-D	r= 0.22 p= 0.62	r= -0.45 p= 0.31	r= -0.15 p= 0.74	r= -0.43 p= 0.33	r= -0.44 p= 0.32	r= -0.26 p= 0.57	r= -0.30 p= 0.51
MADRS	r= 0.11 p= 0.83	r= -0.60 p= 0.20	r= -0.31 p= 0.55	r= -0.59 p= 0.22	r= -0.55 p= 0.26	r= -0.43 p= 0.40	r= -0.31 p= 0.54
QUESI	r= -0.72 p= 0.75	r= -0.13 p= 0.77	r= -0.85 p= 0.01**	r= -0.63 p= 0.13	r= -0.64 p= 0.12	r= -0.78 p= 0.04*	r= -0.75 p= 0.051

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Gráfico 4.37: Correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar 30 min após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Dexametasona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total. Nota: $n=7$; $r=-0.85$; $p=0.01$.

Gráfico 4.38: Correlação negativa entre os níveis de cortisol salivar entre ao acordar (0 min), 30 e 60 minutos após acordar (AUC 0-30'-60') após a administração de Dexametasona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce. Nota: $n=7$; $r=-0.78$, $p=0.04$.

Tabela 4.18- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Dexametasona com as medidas psicométricas em controles ($n=10$)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Dexametasona (0-30'-60')	Plasmáti co
BDI	$r= 0.18$ $p= 0.61$	$r= -0.33$ $p= 0.35$	$r= 0.06$ $p= 0.86$	$r= 0.18$ $p= 0.61$	$r= 0.19$ $p= 0.59$	$r= 0.11$ $p= 0.75$	$r= 0.18$ $p= 0.61$
BAI	$r= -0.002$ $p= 0.99$	$r= -0.35$ $p= 0.32$	$r= -0.03$ $p= 0.93$	$r= -0.14$ $p= 0.70$	$r= -0.20$ $p= 0.58$	$r= -0.07$ $p= 0.83$	$r= -0.23$ $p= 0.52$
BHS	$r= 0.40$ $p= 0.25$	$r= -0.31$ $p= 0.38$	$r= -0.10$ $p= 0.78$	$r= -0.23$ $p= 0.52$	$r= -0.31$ $p= 0.37$	$r= -0.16$ $p= 0.66$	$r= -0.35$ $p= 0.32$
BSI	$r= 0.04$ $p= 0.91$	$r= -0.11$ $p= 0.76$	$r= -0.19$ $p= 0.60$	$r= -0.09$ $p= 0.80$	$r= -0.09$ $p= 0.79$	$r= -0.15$ $p= 0.68$	$r= -0.09$ $p= 0.80$
BIS-11	$r= -0.40$ $p= 0.25$	$r= -0.62$ $p= 0.053$	$r= -0.43$ $p= 0.21$	$r= -0.49$ $p= 0.15$	$r= -0.46$ $p= 0.18$	$r= 0.46$ $p= 0.17$	$r= -0.39$ $p= 0.26$
HAD-D	$r= 0.26$ $p= 0.47$	$r= -0.39$ $p= 0.26$	$r= -0.28$ $p= 0.44$	$r= -0.29$ $p= 0.42$	$r= -0.26$ $p= 0.47$	$r= -0.29$ $p= 0.42$	$r= -0.17$ $p= 0.64$
HAD-A	$r= -0.12$ $p= 0.74$	$r= -0.45$ $p= 0.19$	$r= -0.08$ $p= 0.83$	$r= -0.04$ $p= 0.90$	$r= -0.21$ $p= 0.55$	$r= 0.03$ $p= 0.94$	$r= -0.32$ $p= 0.36$
HAM-D	$r= 0.20$ $p= 0.58$	$r= -0.32$ $p= 0.37$	$r= -0.03$ $p= 0.99$	$r= 0.003$ $p= 0.99$	$r= -0.06$ $p= 0.86$	$r= 0.002$ $p= 0.99$	$r= -0.08$ $p= 0.82$
MADRS	$r= 0.08$ $p= 0.82$	$r= -0.18$ $p= 0.60$	$r= -0.22$ $p= 0.53$	$r= -0.10$ $p= 0.77$	$r= -0.07$ $p= 0.84$	$r= -0.18$ $p= 0.62$	$r= -0.04$ $p= 0.92$
QESI	$r= -0.14$ $p= 0.70$	$r= -0.19$ $p= 0.59$	$r= -0.32$ $p= 0.36$	$r= -0.36$ $p= 0.30$	$r= -0.31$ $p= 0.38$	$r= -0.34$ $p= 0.33$	$r= -0.22$ $p= 0.53$

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva.

4.2.13. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona

Tabela 4.19- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona

	Pacientes Depressivos (n= 20) Média ($\pm$ epm)	Controles (n=10) Média ($\pm$ epm)	p
Cortisol Salivar - 22hs	5.6 ($\pm$ 0.6)	4.2 ($\pm$ 0.7)	0.18
Cortisol Salivar - Ao Acordar	15.5 ($\pm$ 2.8)	21.5 ($\pm$ 4.5)	0.25
Cortisol Salivar - 30 minutos após Acordar	22.0 ($\pm$ 3.7)	35.9 ($\pm$ 5.5)	0.04*
Cortisol Salivar - 60 minutos após Acordar	24.5 ($\pm$ 3.3)	35.6 ($\pm$ 3.9)	0.054 [#]
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	22.4 ($\pm$ 3.1)	29.4 ($\pm$ 4.1)	0.19
Cortisol Salivar – AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	21.0 ($\pm$ 3.1)	32.3 ($\pm$ 4.4)	0.04*
Cortisol Plasmático – 8-9hs	377.1 ($\pm$ 40.0)	324.2 ($\pm$ 29.4)	0.29

Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); *epm*: erro da média; * $p < 0.05$; # Tendência.

Na amostra avaliada, observamos diferença significativa entre os pacientes depressivos e o grupo controle nos níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar ($t = -2.1$; $df = 28.0$; $p = 0.04$) e na Área Sob a Curva (AUC) ($t = -2.0$; $df = 28.0$; $p = 0.04$) após a administração de Fludrocortisona. Conforme os dados demonstrados nos gráficos abaixo, os pacientes apresentaram níveis significativamente menores de cortisol salivar 30 minutos após acordar e na Área Sob a Curva (AUC) do que os controles. Além disso, encontramos também uma tendência dos pacientes depressivos apresentarem níveis menores de cortisol salivar 60 minutos após acordar do que os controles ($t = -2.0$; $df = 28.0$; $p = 0.054$).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação às medidas de cortisol salivar às 22hs ($t = 1.3$; $df = 28.0$; $p = 0.18$), ao acordar ($t = -1.2$; $df = 28.0$; $p = 0.25$), antes da coleta plasmática ($t = -1.3$; $df = 28.0$; $p = 0.19$) e do cortisol plasmático ($t = 1.0$; $df = 27.8$; $p = 0.29$) após a administração de Fludrocortisona.

Gráfico 4.39: Níveis de cortisol salivar às 22hs (um dia antes) e após administração de fludrocortisona em pacientes depressivos e controles. Nota: * $p < 0.05$; # Tendência.

Gráfico 4.40: Níveis de cortisol salivar 30 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles após a administração de fludrocortisona. Nota: * $p < 0.05$.

Gráfico 4.41: Níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos e controles após a administração de fludrocortisona. Nota: # Tendência.

4.2.14. Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona

Tabela 4.20- Avaliação do cortisol em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles às 22hs (no dia anterior) e após administração de Fludrocortisona				
	Pacientes Depressivos		Controles	ANOVA
	Presença de Estresse Precoce (n= 13) Média (±epm)	Ausência de Estresse Precoce (n= 7) Média (±epm)	(n=10) Média (±epm)	
Cortisol Salivar - 22hs	5.2 (±0.7)	6.3 (±1.2)	4.2 (±0.7)	F=1.31, p=0.28
Cortisol Salivar – Ao Acordar	18.0 (±3.9)	10.8 (±3.2)	21.5 (±4.5)	F=1.39, p=0.26
Cortisol Salivar – 30 minutos após Acordar	23.1 (±5.0)	20.1 (±5.1)	36.0 (±5.5)	F=2.30, p=0.12
Cortisol Salivar – 60 minutos após Acordar	25.5 (±4.6)	22.8 (±4.7)	35.6 (±3.9)	F=2.04, p=0.15
Cortisol Salivar - Antes da Coleta Plasmática (8-9hs)	21.4 (±3.3)	24.2 (±6.6)	29.4 (±4.1)	F=0.95, p=0.40
Cortisol Salivar – AUC_{Fludrocortisona (0-30'-60')}	22.4 (±4.4)	18.4 (±3.8)	32.3 (±4.4)	F=2.28, p=0.12
Cortisol Plasmático – 8-9hs	384.7 (±55.2)	363.0 (±55.4)	324.2 (±29.4)	F=0.41, p=0.66
Nota: AUC: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); <i>epm</i> : erro da média.				

Quando comparados os níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona entre pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles não foram encontradas diferenças significativas. Relacionado aos níveis médios de cortisol plasmático também não encontramos diferenças significativas entre os grupos.

Gráfico 4.42: Níveis de cortisol salivar às 22hs (no dia anterior) e após administração de fludrocortisona em pacientes depressivos com presença ou ausência de Estresse Precoce e controles.

4.2.15. Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse Precoce e controles

Nos pacientes com presença de Estresse Precoce encontramos uma correlação positiva de forte intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 60 min após acordar e o aumento dos sintomas depressivos avaliados através dos escores da Subescala de Depressão da HAD (HAD-D: $p=0.007$). Neste mesmo sentido, encontramos também uma correlação positiva de intensidade moderada entre o cortisol salivar antes da coleta plasmática e os escores da Subescala de Depressão da HAD (HAD-D: $p=0.02$). Não foram identificadas correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar após a administração de Fludrocortisona e as medidas psicométricas nos pacientes com presença de EP. Por fim, encontramos ainda nos pacientes com presença de EP uma correlação positiva de moderada intensidade entre o cortisol plasmático com os sintomas depressivos avaliados através da Subescala de Depressão da HAD (HAD-D: $p=0.04$) e com os sintomas ansiosos avaliados através dos escores da Subescala de Ansiedade da HAD (HAD-A: $p=0.009$), conforme demonstrado na tabela 4.21 e nos gráficos 4.43 a 4.46.

Nos pacientes com ausência de Estresse Precoce encontramos uma correlação negativa de forte intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Fludrocortisona e a diminuição da gravidade do Estresse Precoce avaliado

pelos escores do Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI: $p=0.02$). Encontramos também uma correlação negativa de forte intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 60 min após acordar e a diminuição da ideação suicida avaliada através da Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI: $p=0.04$), além de uma correlação negativa de forte intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 60 min após acordar e a diminuição dos sintomas depressivos avaliados através dos escores da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS: $p=0.05$). Não encontramos correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar e plasmático com as medidas psicométricas nos pacientes com ausência de EP (ver tabela 4.22 e gráficos 4.47 a 4.49).

Nos controles encontramos uma correlação positiva de moderada intensidade entre o cortisol às 22hs (no dia anterior) e os escores do Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI: $p=0.03$), além de uma correlação negativa de moderada intensidade entre o aumento dos níveis de cortisol ao acordar e a diminuição dos sintomas de desesperança avaliados através da Escala de Desesperança de Beck (BHS: $p=0.04$). Não encontramos correlações significativas entre as demais medidas de cortisol salivar e plasmático após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas nos controles (ver tabela 4.23, gráficos 4.50 e 4.51).

Tabela 4.21- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Presença de Estresse Precoce (n=13)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	Plasmático
BDI	r= 0.31 p= 0.30	r= -0.33 p= 0.26	r= -0.32 p= 0.28	r= -0.44 p= 0.13	r= -0.46 p= 0.11	r= -0.37 p= 0.21	r= 0.04 p= 0.90
BAI	r= 0.34 p= 0.25	r= 0.01 p= 0.97	r= 0.11 p= 0.71	r= 0.002 p= 0.99	r= -0.16 p= 0.59	r= 0.07 p= 0.82	r= -0.02 p= 0.95
BHS	r= 0.24 p= 0.43	r= -0.06 p= 0.84	r= 0.05 p= 0.86	r= -0.12 p= 0.68	r= -0.05 p= 0.85	r= -0.01 p= 0.96	r= 0.27 p= 0.36
BSI	r= -0.11 p= 0.71	r= -0.51 p= 0.07	r= -0.30 p= 0.31	r= -0.46 p= 0.11	r= -0.40 p= 0.18	r= -0.41 p= 0.17	r= 0.48 p= 0.09
BIS-11	r= -0.16 p= 0.60	r= 0.42 p= 0.15	r= 0.49 p= 0.09	r= 0.41 p= 0.16	r= 0.40 p= 0.17	r= 0.48 p= 0.09	r= 0.29 p= 0.33
HAD-D	r= 0.22 p= 0.46	r= 0.27 p= 0.37	r= 0.46 p= 0.11	r= 0.70 p= 0.007**	r= 0.64 p= 0.02*	r= 0.51 p= 0.08	r= 0.55 p= 0.049*
HAD-A	r= -0.16 p= 0.60	r= -0.20 p= 0.51	r= -0.003 p= 0.99	r= 0.10 p= 0.73	r= 0.05 p= 0.85	r= -0.02 p= 0.95	r= 0.69 p= 0.009**
HAM-D	r= 0.40 p= 0.17	r= -0.09 p= 0.77	r= -0.03 p= 0.92	r= -0.05 p= 0.86	r= 0.006 p= 0.98	r= -0.05 p= 0.87	r= -0.08 p= 0.80
MADRS	r= 0.33 p= 0.30	r= 0.07 p= 0.82	r= 0.24 p= 0.45	r= 0.21 p= 0.51	r= 0.24 p= 0.46	r= 0.21 p= 0.51	r= 0.26 p= 0.41
QUESI	r= 0.16 p= 0.60	r= -0.09 p= 0.77	r= -0.13 p= 0.66	r= -0.21 p= 0.50	r= -0.20 p= 0.50	r= -0.15 p= 0.62	r= 0.01 p= 0.96

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Gráfico 4.43: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar 60 min após acordar em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D. Nota: $n=13$; $r=0.70$, $p=0.007$.

Gráfico 4.44: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar antes da coleta plasmática em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D. Nota: $n=13$; $r=0.55$, $p=0.049$.

Gráfico 4.45: Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas depressivos avaliados através da HAD-D. Nota: $n=13$; $r=0.64$, $p=0.02$.

Gráfico 4.46: Correlação positiva entre os níveis de cortisol plasmático em pacientes depressivos com presença de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a gravidade dos sintomas ansiosos avaliados através da HAD-A. Nota: $n=13$; $r=0.69$, $p=0.009$.

Tabela 4.22- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em pacientes depressivos com Ausência de Estresse Precoce (n=7)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	Plasmático
BDI	r= 0.11 <i>p</i> = 0.80	r= 0.40 <i>p</i> = 0.37	r= 0.35 <i>p</i> = 0.44	r= -0.30 <i>p</i> = 0.52	r= 0.09 <i>p</i> = 0.85	r= 0.22 <i>p</i> = 0.63	r= 0.24 <i>p</i> = 0.60
BAI	r= -0.22 <i>p</i> = 0.64	r= 0.02 <i>p</i> = 0.96	r= 0.13 <i>p</i> = 0.77	r= 0.71 <i>p</i> = 0.07	r= 0.15 <i>p</i> = 0.74	r= 0.31 <i>p</i> = 0.50	r= -0.30 <i>p</i> = 0.50
BHS	r= 0.22 <i>p</i> = 0.63	r= 0.55 <i>p</i> = 0.20	r= 0.59 <i>p</i> = 0.16	r= 0.22 <i>p</i> = 0.64	r= 0.33 <i>p</i> = 0.47	r= 0.57 <i>p</i> = 0.18	r= 0.14 <i>p</i> = 0.75
BSI	r= -0.30 <i>p</i> = 0.51	r= -0.24 <i>p</i> = 0.59	r= -0.33 <i>p</i> = 0.46	r= -0.77 <i>p</i> = 0.04*	r= -0.32 <i>p</i> = 0.49	r= -0.51 <i>p</i> = 0.24	r= 0.15 <i>p</i> = 0.74
BIS-11	r= 0.42 <i>p</i> = 0.34	r= -0.32 <i>p</i> = 0.48	r= -0.08 <i>p</i> = 0.86	r= 0.11 <i>p</i> = 0.80	r= 0.19 <i>p</i> = 0.69	r= -0.09 <i>p</i> = 0.85	r= 0.34 <i>p</i> = 0.45
HAD-D	r= 0.47 <i>p</i> = 0.28	r= 0.53 <i>p</i> = 0.22	r= 0.60 <i>p</i> = 0.15	r= 0.15 <i>p</i> = 0.75	r= 0.37 <i>p</i> = 0.41	r= 0.55 <i>p</i> = 0.19	r= 0.33 <i>p</i> = 0.46
HAD-A	r= 0.36 <i>p</i> = 0.42	r= 0.27 <i>p</i> = 0.55	r= 0.43 <i>p</i> = 0.34	r= 0.58 <i>p</i> = 0.17	r= 0.23 <i>p</i> = 0.61	r= 0.51 <i>p</i> = 0.23	r= -0.16 <i>p</i> = 0.73
HAM-D	r= 0.22 <i>p</i> = 0.64	r= 0.61 <i>p</i> = 0.14	r= 0.27 <i>p</i> = 0.56	r= -0.52 <i>p</i> = 0.23	r= -0.42 <i>p</i> = 0.34	r= 0.15 <i>p</i> = 0.75	r= -0.32 <i>p</i> = 0.48
MADRS	r= -0.16 <i>p</i> = 0.76	r= 0.41 <i>p</i> = 0.42	r= 0.01 <i>p</i> = 0.98	r= -0.81 <i>p</i> = 0.05*	r= -0.54 <i>p</i> = 0.26	r= -0.15 <i>p</i> = 0.77	r= -0.26 <i>p</i> = 0.62
QUESI	r= -0.63 <i>p</i> = 0.12	r= -0.83 <i>p</i> = 0.02*	r= -0.74 <i>p</i> = 0.06	r= -0.18 <i>p</i> = 0.79	r= -0.37 <i>p</i> = 0.41	r= -0.72 <i>p</i> = 0.07	r= -0.24 <i>p</i> = 0.60

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p \leq 0.05$.

Gráfico 4.47: Correlação negativa entre o aumento do cortisol salivar ao acordar após a administração de Fludrocortisona e a diminuição da gravidade do Estresse precoce avaliado através dos escores do QUESI Total em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce. Nota: $n=7$; $r=-0.83$, $p=0.02$.

Gráfico 4.48: Correlação negativa entre o aumento dos níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e a diminuição da ideação suicida avaliada através do BSI. Nota: $n=7$; $r=-0.77$, $p=0.04$.

Gráfico 4.49: Correlação negativa entre aumento dos níveis de cortisol salivar 60 minutos após acordar em pacientes depressivos com ausência de Estresse Precoce após a administração de Fludrocortisona e diminuição da gravidade dos sintomas depressivos avaliados através dos escores da MADRS. Nota: $n=7$; $r=-0.81$, $p=0.05$.

Tabela 4.23- Correlação entre o cortisol plasmático e salivar às 22hs (no dia anterior) e após a administração de Fludrocortisona com as medidas psicométricas em controles ($n=10$)

	Salivar - 22hs	Salivar - Ao Acordar	Salivar - 30 min após Acordar	Salivar - 60 min após Acordar	Salivar- Antes da Coleta Plasmática	Salivar – AUC Fludrocortisona (0-30'-60')	Plasmático
BDI	$r = -0.23$ $p = 0.52$	$r = -0.22$ $p = 0.54$	$r = -0.39$ $p = 0.91$	$r = 0.03$ $p = 0.92$	$r = -0.36$ $p = 0.30$	$r = -0.07$ $p = 0.84$	$r = -0.29$ $p = 0.42$
BAI	$r = 0.39$ $p = 0.26$	$r = -0.61$ $p = 0.06$	$r = -0.22$ $p = 0.54$	$r = 0.18$ $p = 0.62$	$r = -0.14$ $p = 0.69$	$r = -0.25$ $p = 0.47$	$r = 0.06$ $p = 0.86$
BHS	$r = 0.18$ $p = 0.61$	$r = -0.65$ $p = 0.04^*$	$r = -0.48$ $p = 0.15$	$r = -0.06$ $p = 0.86$	$r = 0.01$ $p = 0.97$	$r = -0.48$ $p = 0.16$	$r = 0.12$ $p = 0.74$
BSI	$r = -0.40$ $p = 0.24$	$r = 0.09$ $p = 0.80$	$r = 0.08$ $p = 0.82$	$r = 0.04$ $p = 0.91$	$r = -0.31$ $p = 0.38$	$r = 0.08$ $p = 0.82$	$r = -0.57$ $p = 0.09$
BIS-11	$r = -0.22$ $p = 0.53$	$r = 0.32$ $p = 0.36$	$r = -0.003$ $p = 0.99$	$r = 0.01$ $p = 0.96$	$r = 0.09$ $p = 0.81$	$r = 0.08$ $p = 0.81$	$r = -0.14$ $p = 0.69$
HAD-D	$r = 0.35$ $p = 0.92$	$r = 0.07$ $p = 0.83$	$r = -0.14$ $p = 0.69$	$r = 0.18$ $p = 0.61$	$r = 0.31$ $p = 0.38$	$r = -0.03$ $p = 0.93$	$r = 0.17$ $p = 0.63$
HAD-A	$r = -0.15$ $p = 0.67$	$r = -0.15$ $p = 0.68$	$r = -0.20$ $p = 0.58$	$r = 0.32$ $p = 0.37$	$r = -0.16$ $p = 0.65$	$r = 0.16$ $p = 0.66$	$r = -0.30$ $p = 0.39$
HAM-D	$r = 0.06$ $p = 0.87$	$r = -0.05$ $p = 0.88$	$r = 0.11$ $p = 0.76$	$r = -0.01$ $p = 0.97$	$r = -0.22$ $p = 0.54$	$r = 0.05$ $p = 0.88$	$r = -0.13$ $p = 0.72$
MADRS	$r = -0.21$ $p = 0.55$	$r = 0.003$ $p = 0.99$	$r = -0.001$ $p = 0.99$	$r = -0.09$ $p = 0.80$	$r = -0.39$ $p = 0.26$	$r = -0.02$ $p = 0.95$	$r = -0.46$ $p = 0.18$
QUESI	$r = 0.68$ $p = 0.03^*$	$r = -0.30$ $p = 0.39$	$r = -0.32$ $p = 0.36$	$r = -0.35$ $p = 0.32$	$r = -0.32$ $p = 0.37$	$r = -0.36$ $p = 0.31$	$r = 0.29$ $p = 0.41$

Nota: BDI: Inventário de Depressão de Beck, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck, BHS: Escala de Desesperança de Beck, BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck, BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, HAD-D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Depressão), HAD-A: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Subescala de Ansiedade), HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, MADRS: Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, QUESI: Questionário Sobre Traumas na Infância, AUC: Área Sob a Curva, * $p < 0.05$.

Gráfico 4.50: Correlação positiva entre os níveis de cortisol salivar às 22hs do dia anterior a administração de Fludrocortisona e a gravidade do Estresse Precoce avaliada através dos escores do QUESI total em controles. Nota: $n=10$; $r=0.68$; $p=0.03$.

Gráfico 4.51: Correlação negativa entre o aumento dos níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de Fludrocortisona e a diminuição dos sintomas de desesperança avaliados através dos escores do BHS em controles. Nota: $n=10$; $r=-0.65$, $p=0.04$.

5 - DISCUSSÃO

5.1. Avaliação Clínica

Os transtornos psiquiátricos afetam mais de 25% da população ao longo da vida, causando grande impacto no indivíduo, na família e na sociedade (WHO, 2011). De acordo com a OMS (2001), especialistas calculam que a depressão afeta 20% da população mundial, e há uma estimativa para o ano 2020, que a depressão seja o principal transtorno mental a atingir a população dos países em desenvolvimento. Devido às altas taxas de prevalência na população geral e suas conseqüências deletérias a depressão tem merecido cada vez mais destaque na literatura científica e nos contextos de pesquisa. Com base nestes dados, focamos este estudo na avaliação de pacientes com episódio depressivo atual, na de busca de uma melhor compreensão dos fatores psicossociais e biológicos envolvidos no desencadeamento destes quadros.

Nossa amostra de pacientes depressivos foi constituída predominantemente por mulheres (75%), brancas (60%) com idade média de 38.8 anos com quadros depressivos graves, visto que 85% dos pacientes avaliados tinham tentativas de suicídio prévias e 55% tinham também diagnóstico de Transtorno de Personalidade associado.

Estes dados estão de acordo com os achados descritos na 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 freqüente entre as mulheres do que entre os homens (cerca de 10-25% para mulheres e 5-12% para homens) (Fleck et al., 2009; Kessler et al., 2005a). O suicídio é uma das maiores causas de mortalidade ao redor do mundo, especialmente entre sujeitos jovens. Conseqüente 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 de Eixo I. Quase metade dos casos (44%) tinha 2 ou mais diagnósticos de Eixo I, sendo a depressão (59%) e a dependência ou abuso de álcool (43%) os transtornos mais prevalentes e 31% dos casos tinham também diagnóstico de personalidade (eixo II). Além de influenciarem no aumento do risco de suicídio, as comorbidades

psiquiátricas também têm sido associadas, em diversos estudos, à recorrência e piora dos quadros depressivos (Fava et al., 1997). Segundo os achados de 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).

Além das comorbidades psiquiátricas uma série de outros fatores também se encontram 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). 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. A literatura evidencia 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 (Fleck et al., 2009; Hecht & Hansen, 2001).

Na nossa amostra de pacientes depressivos avaliados, a maioria (90%) apresentava histórico familiar positivo de transtornos psiquiátricos e 65% apresentavam história de Estresse Precoce. Dessa forma, nossos resultados estão de acordo com as evidências científicas 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).

Quando avaliado o Estresse Precoce na nossa amostra de pacientes encontramos que 55% dos pacientes sofreram abuso emocional, 50% negligência física, 45% negligência emocional e abuso físico e 35% abuso sexual. Além disso, quando investigado a gravidade do estresse precoce, nota-se que a maioria dos pacientes avaliados (92.4%) sofreu de duas a cinco categorias. Pesquisadores internacionais afirmam que o abuso emocional é a forma mais grave de estresse precoce (Hart & Brassard, 1987; Bremner et al., 1999). Tal subtipo é de difícil identificação devido sua invisibilidade, sendo necessário uma observação acurada por parte dos familiares e profissionais envolvidos no cuidado de crianças e adolescentes vulneráveis (De Antoni, 2012). Além disso, a literatura aponta ser comum a co-ocorrência de abusos e negligência, sendo difícil acontecer um único subtipo de Estresse Precoce, denotando a magnitude da violência e sua relação com os problemas de saúde mental (Souza et al., 2012).

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 instrumento QUESI (Bernstein et al., 2003) que avalia 5 subtipos de trauma: abuso emocional, físico e sexual; negligência emocional e física. Este instrumento é padrão ouro e considerado como uma referência conceituada na literatura nacional e internacional sobre estresse precoce (Wright et al., 2001; Sfoggia et al., 2008, sendo utilizado na maioria dos estudos, como demonstrado na revisão de Martins et al. (2011). Importante destacar também a dificuldade na coleta dos dados sobre Estresse Precoce, devido o fato de muitos pacientes subestimarem a frequência/intensidade dos acontecimentos, bem como de fantasiarem e confabularem sobre tais eventos, podendo ser um viés de pesquisa.

Diferentemente dos dados da literatura que demonstram a associação do estresse precoce com transtorno de personalidade (Johnson et al. 1999; 2001; Bandelow et al., 2005; Laporte & Guttman, 1996, Miller & Lisak, 1999; Grover et al. 2007), na nossa amostra não foram encontradas diferenças significativas quanto ao diagnóstico de eixo II. Embora nos pacientes com presença de EP tenha sido encontrado um predomínio do diagnóstico de Transtorno de Personalidade associado, enquanto que no grupo ausência de EP a distribuição foi mais homogênea.

Também não encontramos diferença entre os pacientes com presença e ausência de Estresse Precoce com relação à tentativa de suicídio prévia. Ao contrário dos nossos achados os estudos de Brown et al. (1999) e Afifi et al. (2008) demonstraram que vítimas de abuso físico e negligência possuem três vezes mais risco de apresentar tentativa de suicídio do que aqueles que não foram abusados. Além disso, a ocorrência de abuso sexual aumenta a chance de oito vezes de cometer o suicídio. 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.

Outro ponto importante identificado neste estudo foi a semelhança na gravidade dos sintomas psiquiátricos entre os pacientes com presença de Estresse Precoce e ausência de Estresse Precoce. Surpreendentemente, diferente do que estávamos esperando encontrar, baseado nos dados da literatura que demonstram a associação entre a gravidade do Estresse

Precoce com a gravidade dos transtornos psiquiátricos (Schoedl & Campanini, 2011) nossos resultados não demonstraram diferença na gravidade dos sintomas psiquiátricos apresentados pelos pacientes com presença de EP e com ausência de EP. Muito provavelmente este achado do nosso estudo se deva ao número reduzido de pacientes avaliados, uma vez que os estudos que avaliam Estresse Precoce em geral utilizam uma amostra bem maior.

5.2. Avaliação Endócrina

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. As anormalidades na função do eixo HPA têm sido descritas em pessoas que passam por transtornos psiquiátricos (Gold & Chrousos, 2002).

Amostras de cortisol salivar foram coletadas em cada participante, após cada um dos três desafios (Placebo, Fludrocortisona e Dexametasona), em pacientes e em voluntários saudáveis, os pacientes apresentaram níveis significativamente menores de cortisol salivar ao acordar do que os controles, porém não diferiram com relação às demais medidas de cortisol avaliadas.

A hiperfunção do eixo HPA, caracterizada por uma hiperativação de CRH, feedback negativo reduzido e hipercortisolemia, tem sido um achado constante nas pesquisas em depressão maior. Classicamente, as anormalidades têm sido observadas em pacientes com transtorno unipolar (episódio único ou episódios recorrentes de depressão maior), mas podem também estar presentes na fase depressiva, maníaca e de remissão em pacientes com transtornos afetivo bipolar (com episódios recorrentes de depressão maior e episódios de mania ou hipomania) (Juruena et al, 2004, Juruena & Cleare, 2007).

Existem dados crescentes demonstrando que a hipoatividade do eixo HPA, a menor atividade do CRH, possivelmente a secreção de cortisol abaixo do normal, e a diminuição da atividade das vias noradrenérgicas aferentes estão presentes em pacientes com características atípicas de depressão. Um transtorno neuroendócrino quase completamente oposto, com atividade do eixo HPA e secreção de CRF reduzidas, mediadas por um feedback negativo intensificado pelo cortisol e a função hiponoradrenérgica, foi descrito há mais de 15 anos na depressão atípica e vários estudos substanciaram evidências da hipofunção do eixo HPA neste subgrupo de pacientes deprimidos (Juruena & Cleare, 2007). Os pacientes com depressão

atípica e baixa atividade do eixo HPA parecem ter estimulação aferente noradrenérgica e serotoninérgica

reduzidas, possivelmente devido à reduzida síntese de serotonina (5-HT) e, ao contrário dos pacientes melancólicos, uma função prejudicada do auto-receptor da 5-HT_{1A} sem hipercortisolismo (Gold & Chrousos, 2002)

Essas alterações estão relacionadas às mudanças na capacidade dos glicocorticóides circulantes de exercer *feedback* negativo na secreção dos hormônios do eixo HPA, por meio da ligação aos receptores de mineralocorticóides (RM) e glicocorticóides (RG) nos tecidos do eixo HPA (Gold et al., 1988; Nemeroff, 1996; de Kloet et al., 1998; Juruena et al., 2003).

O teste de supressão de dexametasona (TSD) demonstrou que pacientes com vários quadros afetivos tinham níveis elevados de cortisol, escapando do efeito inibitório da dexametasona (DEX), um glicocorticóide agonista dos RG. Recentemente, um teste de supressão utilizando outro glicocorticóide sintético, a prednisolona, com maior afinidade pelo RM, foi desenvolvido (Pariante et al., 2002; Juruena et al. 2006).

Em alguns estudos recentes o agonista misto RG/RM (prednisolona) suprimiu mais a secreção de cortisol do que o agonista MR (fludrocortisona), sugerindo que nestes pacientes a hiper-reatividade do eixo HPA na depressão pode ser devida a uma anormalidade do GR no nível límbico-hipocampal, em acordo com estudos recentes (Juruena et al., 2009; Juruena et al., 2009).

Diversos estudos têm sido publicados nesta área, demonstrando uma diminuição da sensibilidade dos receptores RG, no entanto ainda são escassos os estudos que avaliam a atividade dos receptores RM na depressão. Dessa forma, embora alguns poucos estudos sugiram que a atividade RM esteja preservada, ou, possivelmente aumentada, para compensar a função RG reduzida na depressão, mais estudos precisam ser desenvolvidos para elucidar esta questão. Como em alguns estudos a resposta supressora do cortisol à fludrocortisona foi menor nos pacientes resistentes ao tratamento, indicando hiporreatividade de receptores MR neste grupo experimental e sugerindo que os receptores MR participam da ação terapêutica dos medicamentos antidepressivos (Baes et al., 2012).

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 de responder ao estresse na vida adulta, e que esse mecanismo pode levar a maior suscetibilidade à depressão (Glover e O'Connor, 2002). Para Favarelli et al. (2010), o efeito do trauma na infância para a psicopatologia durante a vida adulta é atribuído ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que, uma vez super-ativado durante os processos de

desenvolvimento, permaneceria permanentemente instável, hiperestimulado, vulnerável ou disfuncional. As alterações funcionais do eixo HPA têm sido amplamente observadas nos transtornos psiquiátricos, incluindo Depressão, Transtorno Afetivo Bipolar, Transtornos de Ansiedade, Transtornos Alimentares, Esquizofrenia, Abuso de Substâncias, Sintomas Dissociativos, Demência e Transtorno de Estresse Pós-Traumático, entre outras doenças clínicas (Jurueña et al. 2004; Mello et al. 2007)

Esta amostra com pacientes depressivos com Estresse Precoce apresentou hipocortisolismo e suprimiu menos do que os controles após agonista RM, como agonista Fludrocortisona do que RG. Nossos resultados demonstraram que os níveis de cortisol salivar ao acordar após a administração de dexametasona, um agonista RG suprimiu menos os pacientes com ausência de Estresse Precoce mas não conseguiu distinguir nos pacientes com presença de Estresse Precoce pois estes provavelmente tem disfunção também no RM. O cortisol salivar às 22hs após administração de fludrocortisona, agonista MR não conseguiu distinguir os com e sem estresse pois estes provavelmente tem níveis de disfunção também no GR.

Estes achados sugerem que esta desregulação do eixo HPA é provavelmente atribuível a um desequilíbrio entre ambos os receptores RG e RM nos pacientes com Estresse precoce. Além disso, os desafios com agonistas seletivos como a Dexametasona (agonista GR) e a Fludrocortisona (agonista MR) não conseguem detectar esta alteração fisiopatológica. Dessa forma, estes resultados sugerem que estudos com um agonista misto (RM/RG) como a Prednisolona teriam potencial para distinguir os pacientes depressivos que tem história de estresse precoce.

Na investigação do estresse precoce e depressão, a maioria dos estudos da revisão sistemática de Baes et al. (2012) utilizou testes para avaliar o eixo HPA que permitem a avaliação preferencial dos receptores RG, apenas em dois estudos foram utilizados desafios com agonista misto RG e RM. Assim, bem como depressão precisa ser ainda mais investigada as alterações que o estresse precoce e o papel dos receptores de RM na regulação do feedback inibitório do eixo HPA nestes pacientes, quer por estudos que melhor controlem as variáveis ou por meio de testes que avaliem o funcionamento de ambos os receptores (RG e RM).

6 - CONCLUSÕES

Os ambientes sociais e físicos têm um enorme impacto em nossa fisiologia e comportamento e influenciam o processo de adaptação ou "alostase". É correto afirmar, ao mesmo tempo, que nossas experiências alteram nosso cérebro e pensamentos, isto é, modificando nossa mente, alteramos nossa neurobiologia. Embora a disfunção do eixo HPA seja fator importante na etiologia dos quadros depressivos graves, muito pouco se sabe sobre a neurobiologia destes transtornos.

Neste sentido, nossos resultados demonstram uma hipoativação da atividade do eixo HPA nos pacientes depressivos, associado à hipocortisolemia e aumento do *feedback* inibitório. Além disso, nossos dados sugerem que a esta desregulação do eixo HPA se deva em parte a uma diminuição da atividade dos receptores RG e um aumento da atividade dos receptores RM.

Com base nos resultados apresentados, nossos achados apontam para o papel etiológico do eixo HPA na depressão, estando este muitas vezes associado a situações de Estresse Precoce que acarretam em uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de quadros depressivos na vida adulta. No entanto, no nosso estudo, quando avaliados pacientes depressivos com presença e ausência de Estresse precoce, os desafios com agonistas seletivos como a Dexametasona (agonista RG) e a Fludrocortisona (agonista RM) não foram capazes de detectar esta diferença fisiopatológica e distinguir entre os diferentes tipos de psicopatologia. Estes resultados sugerem que estudos com um agonista misto (RG/RM) como a Prednisolona teriam potencial para distinguir os pacientes depressivos com presença de estresse precoce.

Dessa forma, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos na associação entre o Estresse Precoce e as modificações do eixo HPA que levam ao desencadeamento de quadros depressivos na vida adulta, tornam-se necessários novos estudos que utilizem desafios que permitam avaliar tanto o funcionamento dos receptores RG quanto RM.

7 - REFERÊNCIAS

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. *J. Am J Public Health*. 2008;98(5): 946-52.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994. 1-550.

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

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

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

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

Baes CW, Tofoli SMC, Martins CMS, Juruena M. 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.

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.

Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res*. 2005;134(2):169-79.

Baptista M N. Suicídio e Depressão: atualizações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.

Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1974;42(6):861-5.

Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: The scale for suicidal ideation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1979;47(2):343-52.

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988a;8:77-100.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal Consult Clinical Psychology*. 1988b;(56):893-7.

Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1132-6.

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.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Revista de Saúde Pública*. 1995;29(5):355-63.

Bremner JD, 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.

Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*. 1990;264:2524-8.

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):1490-96.

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(8-10):859-64.

Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson G M, Wilkinson CW, Price LH. Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1080-7.

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*. 2007; (Suppl 433):90-103.

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.

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.

Conselho Nacional de Saúde. Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos. Resolução nº. 196/96. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.

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

Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001. 171p.

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

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 Antoni, C. Abuso emocional parental contra crianças e adolescentes. In: *Violência contra crianças e adolescentes: teoria, pesquisa e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p.33-42.

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

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. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29(2):153-6.

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.

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.

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.

Fleck MP, Poirier-Littre MF, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1995;92:168-72.

Fleck M, Berlim M, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009;31(Supl 1):7-17.

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.

Friedrich W. Behavioral manifestations of child sexual abuse. *Child Abuse and Neglect* 1998;22:523-31.

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;19:1168-72.

Giaconi A, Melo GF de, Parente I, Dantas G. Elaboração e validação da Escala de Depressão para Idosos. *Caderno de Saúde Pública* 2008;24(5):975-82.

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.

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2a ed. New York: Oxford University Press; 1990.

Gorenstein C, Moreno R. Escalas de Avaliação de Depressão. 1ed. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2011. 154p

Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Revista de Saúde Pública* 2006; 40(2):249-55.

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. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Hart S, Brassard M. Psychological maltreatment, a major threat to children's mental health. *American Psychologist*. 1987;42(2):160-65.

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, 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, 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.

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.

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, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J. Psychiatr. Res*. 1994;28(4):341-56.

Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla G K, Holsboer F. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;(25):513-8.

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;23:477-501.

Joca SRL, Padovan CM, Guimarães FS. Estresse, depressão e hipocampo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003;25(Suppl 2):46-51.

Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP. (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(7):600-6.

Johnson JG, Cohen P, Smailes EM, Skodol AE, Brown J, Oldham JM. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Compr Psychiatry*. 2001;42(1):16-23.

Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1411-7.

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. *Revista Brasileira de 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. The Neurobiology of Treatment Resistant Depression: Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Function [PhD thesis]. London: University of London, Institute of Psychiatry/King's College London; 2007.

Juruena MF, Cleare AJ. Superposição entre depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29(Suppl 1):S19-26.

Juruena MF, Pariante CM, Papadoulos 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 Journal of Psychiatry*. 2009;194(4):342-9.

Kanai T, Takeuchi, H, Furukawa, TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, Takashashi K. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med*. 2003;33:839-45.

Kendler KS, Sheth K, Gardner CO, Prescott CA. Childhood parental loss and risk or 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, Walters EE, Forthofer MS. The social consequences of psychiatric disorders, III: Probability of marital stability. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1092-96.

Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Well KB, Zaslavsky AM. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *The New England Journal of Medicine*. 2005a;16:2515-23.

Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA*. 2005b;293(20):2487-95.

Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1991; (Suppl 52):28-34.

Laporte L, Guttman H. Traumatic childhood experiences as risk factors for borderline and other personality disorders. *J Pers Disord* 1996;10:247-259.

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.

Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry*. 2006;60:84-92.

Lewinsohn P. The coping with depression course: review and future directions. *Can J Behav Sci*. 1989;21:470-93.

Lima IVM, Sougey EB, Vallada Filho HP. Genética dos transtornos afetivos. *Versão Psiquiatria Clínica*. 2004;31:34-9.

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. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2010; 59(2):99-105.

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. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2007;57(1):52-62.

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.

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.

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, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA. Depressão e estresse: existe um endofenótipo? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007; 29(Suppl 1):13-8.

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(Suppl 2):S41:8.

Miller P, Lisak D. Associations Between Childhood Abuse and Personality Disorder Symptoms in College Males *J Interpers Violence*. 1999;14:642-56.

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;134:382-89.

Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e Hamilton (HAM-D). *Revista Psiquiatria Clínica* 1998;25:262-72.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.

Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063),1436-42.

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.

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.

Organização Mundial de Saúde (homepage). Relatório Mundial da Saúde: Saúde mental: nova concepção, nova esperança; 2001. Disponível em: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_po.pdf.

Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, Kellner M. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44:339-46.

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;51:922–30.

Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol*. 2006;20:79-84.

Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior*. 2003;43:60-6.

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.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol.* 1995;51(6):768-74.

Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992;149:999-1010.

Post RM, Ketter TA, Speer AM, Leverich GS, Weiss SR. Predictive validity of the sensitization and kindling hypotheses. In: Soares JC, Gershon S, editors. *Bipolar Disorders: Basic Mechanisms and therapeutic Implications.* New York: Marcel Dekker, 2000; p. 387-432.

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.

Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med.* 1995;25:1161-70.

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.

Rozenthal M, Laks J, Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul.* 2004;26:204-12.

Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;62 (Suppl 15):8-11.

Schoedl AF, Campanini RFB. O Tratamento Psicoterápico. In: Fiks P, Mello, MFde. *Transtorno de estresse pós-traumático: Violência, medo e trauma no Brasil.* São Paulo: Atheneu; 2011. p. 205-211.

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. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009; 31(4):314-21.

Sfoggia A, Pacheco MA, Grassi-Oliveira. History of Childhood Abuse and Neglect and Suicidal Behavior at Hospital Admission. *Crisis*. 2008;29(3):154-58.

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.

Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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.

Snaith RP. Present use of the Hamilton Depression Rating Scale: observation on method of assessment in research of depressive disorders. *Br. J. Psychiatry*. 1996; 168:594-97.

Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:83-91.

Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier 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.

Souza APL, Amazarray MR, Poletto M, Koller SH. Juventude em Cena: tecnologia social para a promoção da cidadania e enfrentamento à violência. In: *Violência contra crianças e adolescentes: teoria, pesquisa e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p.266-278.

Tavares RV, Juruena MF. Depressão dupla refratária: um exemplo de transtorno afetivo recorrente. *Revista de Psiquiatria Dinâmica*. 2001;28(3):113-19.

Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865-71.

Tofoli SMC, Baes CVW, Martins CMS, Juruena M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychology & Neuroscience*. 2011;4(2):229-34.

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;63:1147-154.

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.

Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914-9.

Wong, M. História e epidemiologia da depressão. In: Licinio J, Wong M. *Biologia da depressão*. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 15-25.

World Health Organization. Burden of mental and behavior disorders. The World Health Report: mental health: new understanding, New Hope. Cap 2; 2001; p.22-45.

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.

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, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):24-8.

Zavaschi MLS, Satler F, Poester D, Vargas CF, Piazenski R, Rohde LAP, Eizirik CL. Associação entre trauma por perda na infância e depressão na vida adulta. *Revista Brasileira Psiquiatria*. 2002;24(4):189-95.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1983;67:361-70.

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(2):83-94.

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Por meio deste termo, você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa: “História de Maus Tratos na Infância e Alterações do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) em Diferentes Subtipos de Depressão”

I-Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal.

1-Nome do Paciente:

Documento de Identidade nº:

Data de nascimento:/...../.....

Endereço: Nº:

Bairro: Cidade:

CEP: Telefone: (....).....

2- Responsável Legal:

Natureza (grau de parentesco, curador, tutor):

Documento de Identidade nº: Sexo: M F

Data de nascimento:/...../.....

Endereço: Nº:

Bairro: Cidade:

CEP: Telefone: (....).....

II- Dados sobre a pesquisa científica

Título da pesquisa: “História de Maus Tratos na Infância e Alterações do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) em Diferentes Subtipos de Depressão”

Pesquisadora:

Cristiane Von Werne Baes. Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Mário Francisco Juruena, Docente do departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

III-Justificativa e objetivo da pesquisa

O objetivo deste trabalho será avaliar a correlação entre maus tratos (abuso físico, sexual, negligência ou estresse precoce) na infância e alterações específicas do eixo HPA e da função dos receptores RG e RM nos diferentes subtipos de depressão.

IV-Procedimentos

Inicialmente, nós faremos uma entrevista, com duração aproximada de 1 hora, para confirmar se você pode participar do estudo, fazendo algumas perguntas sobre a sua saúde, realizando um exame físico e exame de sangue e de urina para alguns testes laboratoriais. Nós também aplicaremos alguns questionários com a finalidade de conhecer melhor suas características de

personalidade, bem como a gravidade dos sintomas que você possa apresentar. Se não houver nenhuma contra-indicação, como o uso de medicações, por exemplo, você será convidado (a) a participar do estudo. A sua participação no estudo consistirá em tomar uma cápsula antes de se deitar e, no dia seguinte, colher, uma amostra de saliva, que será obtida através da introdução de um Salivette, que consiste em um dispositivo cilíndrico de poliéster, que deverá ser colocado na boca, até o algodão saturar de saliva e depois armazenado em um tubo plástico. Serão colhidas cinco amostras de saliva para dosagem do cortisol, assim que você acordar, 30 e 60 minutos após, as 9:00 e as 22:00 horas. Você deverá repetir esse procedimento 5 vezes, em dias alternados. Os medicamentos a serem usados são prednisolona, fludrocortisona, dexametasona e espironolactona. Em uma das noites você tomará uma cápsula igual às demais, mas sem nenhum medicamento ativo, o que é chamado de placebo. Essas cápsulas serão preparadas por nós e você não saberá que medicação estará tomando a cada dia. 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.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena,
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP
Email: juruena@fmrp.usp.br

Fone: (16)3602-4614

Fax:(16)36307961

Celular:(16)81398456

V- 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 traga qualquer prejuízo ao sujeito da pesquisa.
- 3- Confidencialidade, sigilo e privacidade (os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a pesquisa em questão).

VI- Riscos e Benefícios da Pesquisa

A pesquisa não envolve procedimentos arriscados para você. Estudos realizados em serviços de emergência e em serviços de saúde mental para a investigação de violência intrafamiliar têm demonstrado, não haver riscos ou prejuízos aos pacientes quando questionados sobre histórico de violência. Esses estudos, afirmam que a crença de que o questionamento sobre a violência intrafamiliar possa ofender ou causar constrangimento aos pacientes não apresenta consistência com os dados da realidade. Não existem relatos de efeitos colaterais significativos com os medicamentos que iremos usar nesse estudo; eles são muito seguros, especialmente nas doses usadas em única administração. Em geral, quando os efeitos colaterais aparecem, eles ocorrem após o uso contínuo por várias semanas e neste estudo utilizaremos doses únicas. Em nossa experiência anterior utilizando estes mesmos medicamentos nestas mesmas doses não observamos relatos de efeitos colaterais. Excepcionalmente, no entanto, pode ocorrer, por um período de poucas horas após a ingestão das cápsulas, aumento na quantidade de urina, sede, aumento do apetite, diminuição da necessidade de sono, cefaléia.

A pesquisa não garante nenhum benefício imediato a você, os benefícios serão indiretos e futuros.

VII- 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 2010

Assinatura do participante ou de seu representante legal

Assinatura do pesquisador

Anexo B - Ficha Sócio-demográfica

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: _____

Anexo C - Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

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 D - Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

HAM-D

Item	Definições
01. Humor Deprimido <i>Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.</i>	0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro 4. Sentimentos deduzidos de comunicação verbal e não verbal do paciente
02. Sentimentos de Culpa <i>Este item refere-se à sensação de remorso ou culpa devido a atos considerados maus, reais ou imaginários, feitos no passado. Quando extremo, há delírios de culpa, para os quais a pessoa sente merecer castigo drástico (p.ex., prisão perpétua, tortura, morte). Pode ser associado a pensamentos suicidas ou a atribuição de que os problemas de outras pessoas são devidos a seus atos do passado.</i>	0. Ausentes 1. Auto-recriminação: sente que decepcionou os outros 2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras
03. Suicídio <i>Este item refere-se aos vários graus de desejo do paciente em morrer, incluindo:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ideação suicida:</i> pensamentos, idéias ou ruminações sobre a possibilidade de auto-inflingir a morte, que em seu estágio mais adiantado inclui planos sobre métodos para se matar; ▪ <i>Ameaça e Gestos Suicidas:</i> em geral com baixo risco à vida, caracteriza-se por comportamento em que o paciente proposital e explicitamente ameaça se causar lesão física ou expor-se a situações de risco de vida; ▪ <i>Tentativa suicida:</i> comportamento proposital, com objetivo claro de auto-extermínio, em que há um ato efetivo de causar lesão física a si próprio ou expor-se a situações que trazem risco a sua vida. 	0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte 3. Idéias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)
04. Insônia Inicial <i>Este item compreende a dificuldade do paciente em dormir nas primeiras horas do período de sono.</i>	0. Sem dificuldade para conciliar o sono 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites
05. Insônia Intermediária <i>Este item compreende o despertar do paciente após algum tempo de sono, no meio da noite, seguido por dificuldade em voltar a dormir.</i>	0. Sem dificuldade 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)
06. Insônia Tardia <i>Este item compreende o despertar precoce, antes da hora habitual de acordar do paciente, seguido por dificuldade de voltar a dormir.</i>	0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama

Item	Definições
07. Trabalho e Atividades <i>Este item compreende a perda de interesse e os graus de incapacidade do paciente em realizar suas atividades habituais, incluindo trabalho e lazer.</i>	0. Sem dificuldade 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho - quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade) 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos três horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda
08. Retardo <i>Este item compreende a redução do nível de atividade psicomotora, que inclui lentidão de idéias e fala, dificuldade de concentração e atividade motora reduzida. Os sintomas do retardo motor dizem respeito à postura, aos gestos e à expressão facial.</i>	0. Pensamento e fala normais 1. Leve retardo à entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo
09. Agitação <i>Este item compreende o aumento no nível da atividade motora.</i>	0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. 2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios
10. Ansiedade Psíquica <i>Este item compreende a antecipação apreensiva de um perigo ou infortúnio futuros, acompanhada de uma sensação de disforia ou sintomas somáticos de tensão. O foco do perigo antevisto pode ser interno ou externo. A ansiedade psíquica é expressa por tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, que podem se aproximar ao pavor subjugante.</i>	0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos
11. Ansiedade Somática <i>Este item compreende os concomitantes fisiológicos da ansiedade, ou seja, queixas físicas relacionadas a um estado emocional de tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, tais como: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações, palpitações, cefaléias, hiperventilação, suspiros, frequência urinária, sudorese, etc. Variam em:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i><u>Leve:</u> quando ocorrem raramente, por períodos curtos de tempo e em intensidade discreta;</i> <i><u>Moderada:</u> quando ocorrem mais frequentemente e/ou em intensidade grande o bastante para incomodar o paciente;</i> <i><u>Grave:</u> ocorrem quase diariamente, em períodos mais longos de tempo, trazendo grande incômodo ao paciente mas não impedindo-o de realizar suas atividades;</i> <i><u>Incapacitantes:</u> ocorrem diariamente e impedem o paciente de realizar suas atividades habituais.</i> 	0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitantes

Item	Definições
12. Sintomas Somáticos Gastrointestinais <i>Este item refere-se a queixas físicas de falta de apetite, sintomas gástricos e mal-estar abdominal, que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.</i>	0. Nenhum 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos
13. Sintomas Somáticos em Geral <i>Este item refere-se a queixas físicas de mal-estar, fadiga, sensação de peso e dores no corpo que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.</i>	0. Nenhum 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2
14. Sintomas Genitais <i>Este item compreende queixas de sintomas relacionados à sexualidade, como perda de libido, impotência, frigidez e distúrbios menstruais, que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.</i>	0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos
15. Hipocondria <i>Este item refere-se à preocupação com temores de ter, ou a idéia de que a pessoa tem, uma doença grave, com base na interpretação errônea dos próprios sintomas somáticos. Varia de um aumento na auto-observação do corpo até delírios somáticos subjacentes.</i>	0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc. 4. Idéias delirantes hipocondríacas
16. Perda de Peso <i>Este item refere-se à perda de peso corporal em decorrência à diminuição do apetite, não sendo devido a causa orgânica. Pontuar A ou B.</i>	A. Quando avaliada pela história clínica: 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente) B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais do peso: 0. Menos que 0,5 kg de perda por semana 1. Mais que 0,5 kg de perda por semana 2. Mais que 1 kg de perda por semana
17. Consciência da Doença <i>Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença a uma negação total de sua enfermidade.</i>	0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. 2. Nega estar doente
18. Variação Diurna <i>Este item refere-se ao quanto varia a percepção do paciente com relação ao incômodo e sofrimento que a doença traz, expressa pela gravidade dos sintomas, nos vários períodos do dia. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à noite. Caso não haja variação, marcar "nenhuma". Se discreta ou pouco perceptível, marcar leve. Se intensa e bem delimitada, marcar grave.</i>	0. Nenhuma 1. Leve 2. Grave

Item	Definições
<p>19. Despersonalização e Desrealização</p> <p><i>Este item compreende a despersonalização, ou seja, uma alteração na percepção ou experiência de si mesmo, de modo que há o sentimento de estar distanciado, como se fosse um observador externo dos próprios processos mentais ou corpo (por ex., sentir-se como em um sonho); e a desrealização, uma alteração na percepção ou experiência do mundo externo, de modo que este parece estranho ou irreal (por ex., as pessoas podem parecer desconhecidas ou mecânicas). Em ambos o teste da realidade está intacto, e, portanto, não podem estar associados a delírios e/ou alucinações.</i></p> <p><i>Variam em:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leves</u>: quando ocorrem raramente, por períodos curtos de tempo e em intensidade discreta; • <u>Moderadas</u>: quando ocorrem mais frequentemente e/ou em intensidade grande o bastante para incomodar o paciente; • <u>Graves</u>: ocorrem quase diariamente, em períodos mais longos de tempo, trazendo incômodo ao paciente mas não impedindo-o de realizar suas atividades; • <u>Incapacitantes</u>: ocorrem diariamente e impedem o paciente de realizar suas atividades habituais. 	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes
<p>20. Sintomas Paranóides</p> <p><i>Este item envolve a crença do paciente de estar sendo vítima de conspiração, traição, espionagem, perseguição, envenenamento ou intoxicação com drogas, estar sendo alvo de comentários maliciosos, de assédio ou obstruído em sua busca de objetivos de longo prazo. Varia de um grau de desconfiança em que o teste da realidade está preservado, até a convicção delirante, resistente a qualquer tipo de argumentação.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Desconfiança 2. Idéias de referência 3. Delírio de referência e perseguição
<p>21. Sintomas Obsessivos e Compulsivos</p> <p><i>Este item refere-se a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Obsessão</u>: idéias, pensamentos, impulsos ou imagens persistentes, que são vivenciados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento; • <u>Compulsão</u>: comportamento repetitivo (por ex., lavar as mãos, ordenar, verificar) ou atos mentais (por ex., orar, contar, repetir palavras em silêncio) cujo objetivo é prevenir ou reduzir a ansiedade ou sofrimento, ao invés de oferecer prazer ou gratificação. Na maioria dos casos, a pessoa sente-se compelida a executar a compulsão para reduzir o sofrimento que acompanha uma obsessão ou para evitar algum evento ou situação temidos. <p><i>Em ambos os casos, o teste da realidade está preservado, não se relacionando, portanto, a delírios e/ou alucinações.</i></p> <p><i>Variam em:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leves</u>: quando discretos e/ou infrequentes; • <u>Graves</u>: quando intensos e frequentes. 	<ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves

Anexo E - 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 F - Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

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 num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1 **CONTINUAÇÃO NO VERSO**

“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.
BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ **Escore Total.**

Anexo G - Inventário de Ansiedade 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 Difícilmente 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 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

<p>1 0 Tenho um desejo de viver que é de moderado a forte.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de viver.</p> <p>2 Não tenho desejo de viver.</p> <p>2 0 Não tenho desejo de morrer.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de morrer.</p> <p>2 Tenho um desejo de morrer que é de moderado a forte.</p> <p>3 0 Minhas razões para viver pesam mais que minhas razões para morrer.</p> <p>1 Minhas razões para viver ou morrer são aproximadamente iguais.</p> <p>2 Minhas razões para morrer pesam mais que minhas razões para viver.</p>	<p>4 0 Não tenho desejo de me matar.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de me matar.</p> <p>2 Tenho um desejo de me matar que é de moderado a forte.</p> <p>5 0 Se estivesse numa situação de risco de vida, tentaria me salvar.</p> <p>1 Se estivesse numa situação de risco de vida, deixaria vida ou morte ao acaso.</p> <p>2 Se estivesse numa situação de risco de vida, não tomaria as medidas necessárias para evitar a morte.</p> <p>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.</p>
---	--

_____ 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 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 J - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)

Escala HAD

Nome:

Data:

Marque com um X a resposta que melhor corresponder a como você está se sentindo na ÚLTIMA SEMANA. Não pense muito em cada questão pois as respostas espontâneas têm mais valor. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

<p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p>	<p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p>
<p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Não tanto quanto antes</p> <p>2 () Só um pouco</p> <p>3 () Já não sinto mais prazer em nada</p>	<p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, com um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p>
<p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p>	<p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</p> <p>3 () Completamente</p> <p>2 () Não estou mais me cuidando como deveria</p> <p>1 () Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p>
<p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Atualmente um pouco menos</p> <p>2 () Atualmente bem menos</p> <p>3 () Não consigo mais</p>	<p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p>
<p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p>	<p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Um pouco menos do que antes</p> <p>2 () Bem menos que antes</p> <p>3 () Quase nunca</p>
<p>D 6) Eu me sinto alegre:</p> <p>3 () Nunca</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>0 () A maior parte do tempo</p>	<p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Não sinto isso</p>
<p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p>	<p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 () Quase sempre</p> <p>1 () Várias vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Quase nunca</p>

Anexo K - ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRAT (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	Freqüen- 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 freqüentemente 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 freqüência 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 um 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 L - Questionário Sobre Traumas na Infância

QUESI

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 M - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 17 de março de 2010

Ofício nº 719/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"HISTÓRIA DE MAUS TRATOS NA INFÂNCIA E ALTERAÇÕES DO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL (HPA) EM DIFERENTES SUBTIPOS DE DEPRESSÃO"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 303ª Reunião Ordinária realizada em 15/03/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 12385/2009.

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
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

CRISTIANE VON WERNE BAES

PROF. DR. MÁRIO FRANCISCO JURUENA (Orientador)

Hospital Dia Psiquiátrico – FMRP-USP

Anexo N - Atividades desenvolvidas durante o período de março de 2010 a janeiro de 2012

1- Publicação de artigos científicos:

- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress-a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*. , v.24, p.4 -15, 2012.
- TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Early life Stress, HPA axis and depression. *Psychology & Neuroscience (Online)*, v.4, p.229 - 234, 2011.
- BATISTA, A.T., BAES, C.V.W., JURUENA, M.F. Efficacy of psychoeducation in bipolar patients: systematic review of randomized trials. *Psychology & Neuroscience (Online)*. , v.4, p.409 - 416, 2011.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. *Psychology & Neuroscience (Online)*. , v.4, p.219 - 227, 2011.

2- Participação em congressos como palestrante

- Apresentação em forma de curso da palestra “Estresse Precoce e Transtornos Mentais Recorrentes” durante a II Reunião Anual do Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Comportamento. Recife, outubro, 2011.

3- Apresentação de trabalhos em eventos científicos na forma de pôster:

Evento: 7º Congresso Brasileiro de Cérebro Comportamento e Emoções- Gramado/RS, julho/2011

- BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. Associação entre Estresse Precoce e Diagnósticos Psiquiátricos dos Pacientes do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP.
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Estresse Precoce em Pacientes Depressivos do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP.

Evento: 15th World Congress of Psychiatry-Buenos Aires/Argentina, setembro/2011

- BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. Assessment of Early Life Stress on Day Hospital for Adult Psychiatry Patients.
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depressed Patients with Early Stress: Changes in Receptor Function from Challenges with Glucocorticoids.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Analysis of the Occurrence of Early Stress on Adult Psychiatric Patients.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. The Association between Early Life Stress and Psychiatric Disorders in Adult Patients
- TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Assessing Early Life Stress in Adult Depressed Patients.
- TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F.

Psychoneuroendocrine Evaluations in Presence and Absence of Depression and Early Life Stress.

Evento: Instituto Brasileiro de Neurociências e Comportamento (IBNeC) Recife/Natal, outubro, 2011.

- BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. Associação entre Estresse Precoce e Transtorno de Personalidade em Pacientes Psiquiátricos Adultos.
- BAES, C.V.W., Azevedo, L.S.L., Nardo, M., Barbosa, M., Pedro, R.M., Juruena, M.F. Associação entre Níveis hormonais e Alterações Comportamentais e Cognitivas na Fase Luteal do Ciclo Menstrual.

Evento: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria- Rio de Janeiro, novembro/ 2011.

- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Diagnóstico psiquiátrico e História de Estresse Precoce dos Pacientes do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP.
- MARTINS, C. M. S., BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. História de Estresse Precoce em Pacientes semi-internados no Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP.
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Avaliação de Estresse Precoce em Pacientes Deprimidos do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP.
- TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Investigação de Estresse Precoce em Pacientes Adultos do Hospital Dia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Evento: 19º Simpósio Internacional de Iniciação Científica, novembro/2011.

- MELLO, M.A., BAES, C.V.W., MARTINS, C.M.S., JURUENA, M.F. A Influência do Estresse Precoce na Gravidade dos Sintomas Depressivos em Pacientes Psiquiátricos.

4- Publicações em anais de eventos:

- MELLO, M.A., BAES, C.V.W., MARTINS, C.M.S., JURUENA, M.F. A Influência do Estresse Precoce na Gravidade dos Sintomas Depressivos em Pacientes Psiquiátricos. In: 19º Simpósio Internacional de Iniciação Científica, 2011, Ribeirão Preto. Anais do Evento, 2011.
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Avaliação de Estresse Precoce em Pacientes Deprimidos do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011, Rio de Janeiro. **Anais do Evento**, 2011.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Diagnóstico psiquiátrico e História de Estresse Precoce dos Pacientes do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2011. v.33. p.S15 - S15.
- MARTINS, C. M. S., BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. História de Estresse Precoce em Pacientes semi-internados no Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2011. v.33. p.S42 - S42

- TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Investigação de Estresse Precoce em Pacientes Adultos do Hospital Dia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011, Rio de Janeiro. **Anais do Evento**, 2011.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Diagnóstico psiquiátrico e História de Estresse Precoce dos Pacientes do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP. In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011, Rio de Janeiro. **Anais do Evento**, 2011.
- MARTINS, C. M. S., BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. História de Estresse Precoce em Pacientes semi-internados no Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2011, Rio de Janeiro. **Anais do Evento**, 2011.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. Analysis of the Occurrence of Early Stress on Adult Psychiatric Patients, 2011. Annals of events **15th World Congress of Psychiatry**.
- MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., JURUENA, M. F. The Association between Early Life Stress and Psychiatric Disorders in Adult Patients, 2011. Annals of events. **15th World Congress of Psychiatry**.
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depressed Patients with Early Stress: Changes in Receptor Function from Challenges with Glucocorticoids, 2011. Annals of events. **15th World Congress of Psychiatry**.
- BAES, C. V. W.; MARTINS, C. M. S.; TOFOLI, S. M. C.; JURUENA, M. F. Assessment of early life stress on day hospital for adult psychiatry patients. 2011. Annals of events. **15th World Congress of Psychiatry**.
- TOFOLI, S. M. C., BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Psychoneuroendocrine Evaluations in Presence and Absence of Depression and Early Life Stress. 2011. Annals of events **15th World Congress of Psychiatry**.
- TOFOLI, S. M. C.; BAES, C. V. W.; MARTINS, C. M. S.; JURUENA, M. F. Assessing Early Life Stress in Adult Depressed Patients, 2011. Annals of events. **15th World Congress of Psychiatry**.
- BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. Associação entre Estresse Precoce e Diagnósticos Psiquiátricos dos Pacientes do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: 7 Congresso Brasileiro de Cérebro Comportamento e Emoções, 2011, Gramado. **Anais do Evento**, 2011.
- BAES, C. V. W., MARTINS, C. M. S., TOFOLI, S. M. C., JURUENA, M. F. Associação entre Estresse Precoce e Transtorno de Personalidade em Pacientes Psiquiátricos Adultos In: IBENEC, 2011, Recife. **II Reunião Anual do IBENEC**, 2011. p.187 – 187.
- BAES, C.V.W., Azevedo, L.S.L., Nardo, M., Barbosa, M., Pedro, R.M., Juruena, M.F. Associação entre Níveis hormonais e Alterações Comportamentais e Cognitivas na Fase Luteal do Ciclo Menstrual. In: II Reunião Anual do IBNeC, 2011, Recife. **Anais do evento**, 2011. p.172 - 172
- BAES, C. V. W., TOFOLI, S. M. C., MARTINS, C. M. S., JURUENA, M. F. Estresse Precoce em Pacientes Depressivos do Hospital Dia (HD) do HC da FMRP-USP In: 7 Congresso Brasileiro de Cérebro Comportamento e Emoções, 2011, Gramado. **Anais do Evento**, 2011

5- Participação em eventos científicos como ouvinte:

- 7º Congresso Brasileiro de Cérebro, Comportamento e Emoções, julho/2011.
- 50 anos de Grupoterapia no Primeiro Hospital Dia do Brasil, setembro/2011.
- 15th World Congress of Psychiatry, setembro/2011.
- II Reunião Anual do Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Comportamento, outubro/2011.
- XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, novembro/2011.

6- Cursos realizados:

- Introdução à Terapia Cognitiva, fevereiro/2011. Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira.
- Training Program Requirements for GRID-HAMD and MADRS TRAINING, fevereiro/2011. Janet B.W. Williams.
- Treinamento da Entrevista Estruturada para Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (Grid-HAMD), fevereiro/2011. Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira.
- Introdução à Análise dos Dados em Saúde com auxílio do Software Statistical Package for Social Sciences-SPSS, abril/2011, promovido pela Fundação Instituto de Enfermagem de Ribeirão Preto-FIERP.

7- Realização de Reuniões Semanais de Orientação e de Estudo:

O grupo de pesquisa composto por Camila Maria Severi Martins, Cristiane Von Werne Baes, Sandra Marcia de Carvalho Tofoli e o orientador Mario Francisco Juruena ao longo do ano de 2011 realizou reuniões para fins de tomada de decisões, orientações a cerca da dissertação em processo de finalização, preparação de artigos, pôsteres para eventos científicos, entre demais assuntos pendentes.

8- Participação e atuação junto à equipe do Hospital Dia (HD) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto:

Foram realizadas atividades semanais diversas junto à equipe do HD, dentre as quais: participações em reuniões de equipe profissional, grupos terapêuticos, passeios, atividades festivas, entre outras. Estas atividades buscaram integrar a equipe de pesquisa a equipe de assistência e ensino do HD. Dessa forma, contribuíram enormemente para o processo de recrutamento e aproximação dos pacientes elegíveis para a pesquisa.

9- Grupo Terapêutico de Estresse Precoce:

Os pacientes avaliados pela equipe de pesquisa que apresentavam história estresse precoce foram convidados a participar de grupos terapêuticos semanais. A proposta do grupo foi oferecer acolhimento e um espaço de reflexão dos eventos traumáticos ocorridos durante a infância e adolescência destes pacientes. A atividade descrita continua sendo realizada pela equipe de pesquisa. Devido à evolução da dissertação, a partir de outubro os grupos ocorreram em encontros quinzenais para maior dedicação das pós-graduandas.

10- Co-orientação em projeto de iniciação científica de acadêmicos da medicina da FMRP-USP:

Durante o ano de 2011 foi realizado a co-orientação de seis acadêmicos do curso de Medicina da FMRP-USP em projetos de Iniciação Científica.