

Luis Henrique de Souza Teodoro

**O DHEA(S) está causalmente associado a depressão? Um estudo de
Randomização Mendeliana**

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

Programa de Psiquiatria

Orientadora: Prof. Dr. Laura Helena
Silveira Guerra de Andrade

Coorientadora: Lívia Araujo de Carvalho
Renó

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Luis Henrique de Souza Teodoro

**O DHEA(S) está causalmente associado a depressão? Um estudo de
Randomização Mendeliana**

Versão Corrigida

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

Programa de Psiquiatria

Orientadora: Prof. Dr. Laura Helena
Silveira Guerra de Andrade

Coorientadora: Lívia Araujo de Carvalho
Renó

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza Teodoro, Luis Henrique de
O DHEA(S) está causalmente associado a
depressão? Um estudo de Randomização Mendeliana /
Luis Henrique de Souza Teodoro. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientadora: Laura Helena Silveira Guerra de
Andrade.
Coorientadora: Livia Araujo de Carvalho Renó.

Descritores: 1.Depressão
2.Desidroepiandrosterona 3.Randomização Mendeliana
4.Antidepressivos 5.Mutações 6.Causalidade

USP/FM/DBD-120/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Sou muito grato a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Instituto de Psiquiatria por terem me recebido e me dado a oportunidade de continuar trabalhando com ciência. De continuar aprendendo.

Agradeço também ao nosso grupo de pesquisa, em especial minhas orientadoras Laura e Lívia. Meu muito obrigado vai para além de todas contribuições de vocês, mas também por toda a confiança e por terem acreditado em mim. E por tanto que me entregaram, deixo minha sincera admiração e eterno obrigado.

Meu muito obrigado para a família Xavier, que me ampara desde muito novo, como minha segunda família.

Agradeço também ao amplo suporte que tive dos meus amigos. Nada disso seria possível sem vocês. Assim, um espaço único no meu coração sempre lhes caberá. Assim, incorruptível. Incorruptível, obrigado.

Ao meu irmão, que encheu nosso lar de uma nova alegria. Ao meu paizinho, que me ensinou a nunca negar um sorriso a quem precisa. A minha mãe, que entregou todos os dias tudo de si para sua família. Aos três que tenho por minha família, vocês são minha vida.

A vocês que me ensinaram que amor é entrega.

Ao Senhor, por cada dia, por esta vida.

*“Be merciful to me, Lord, for I am faint;
O Lord, heal me, for my bones are in agony. My soul is in
anguish. How long, Lord, how long?”
Psalm 6:2-3*

RESUMO

Souza-Teodoro LH. O DHEA(S) está causalmente associado a depressão? Um estudo de Randomização Mendeliana [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A depressão é uma das principais causas de incapacidades em todo o mundo, e estima-se que será a principal causa da carga de doenças até 2030. A desidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEA(S)) têm sido associadas à depressão, e evidências apontam para um papel dos antidepressivos como moduladores dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S). Todavia, essas relações ainda não são totalmente compreendidas e não há estudos de demonstração de causalidade. O objetivo deste estudo é avaliar se alterações nos níveis de DHEA(S) estão causalmente associados à depressão e à melhora dos sintomas depressivos. Realizamos uma avaliação de “Randomização mendeliana de duas amostras” usando os maiores bancos de dados de GWAS em relação aos níveis de DHEA(S) (n = 14.846), depressão/UKBiobank (n = 500.199) e resposta aos antidepressivos (n = 5.218). A avaliação de mutações individuais mostrou que rs11761528 levou a 1% de melhora dos sintomas depressivos para cada 0,639 alterações no log de DHEA(S) umol/L no soro por cópia do alelo de risco. Por outro lado, a mutação rs2497306 levou a uma alteração de -0,997 no log de DHEA(S) umol/L associado aos sintomas depressivos. No entanto, os dados mostraram que o DHEA(S) não está causalmente associado à depressão utilizando os dados do UKBiobank. Esta é a primeira demonstração que DHEA(S) provavelmente está causalmente associada à melhora dos sintomas da depressão em resposta ao tratamento com antidepressivos. A mutação rs2497306 tem um possível efeito pleiotrópico devido à sua associação com diabetes. Em conclusão, esse trabalho demonstra a relevância de medir DHEA e/ou DHEA(S) em pacientes deprimidos para uma melhor compreensão dessa associação e entender quais pacientes poderiam se beneficiar de uma possível intervenção com DHEA e/ou DHEA(S).

Palavras-chave: Depressão. Desidroepiandrosterona. Randomização Mendeliana. Antidepressivos. Mutações. Causalidade.

ABSTRACT

Souza-Teodoro LH. Is DHEA(S) causally associated to depression? A Mendelian Randomization study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Depression is one of the major causes of disabilities worldwide, and it is estimated to be the main cause of disease burden in 2030. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated form (DHEA(S)) have been associated to depression, and evidence pointed to an antidepressant role in modulating DHEA and/or DHEA(S) levels. However, these relationships are not yet fully understood and causality assessments are still lacking. The aim of this study is to evaluate whether altered levels of DHEA(S) are causally linked to depression and to improvement of depressive symptoms. We performed a “Two-sample Mendelian randomization” assessment using the largest GWAS datasets regarding DHEA(S) levels ($n = 14,846$), depression/UKBiobank ($n = 500,199$) and antidepressant response ($n = 5,218$). Individual mutation assessment showed that rs11761528 led to 1% of improvement of depression symptoms for every 0.639 log changes of DHEA(S) umol/L in serum per copy of the risk allele. Conversely, mutation rs2497306 led to a change of -0.997 on log of DHEA(S) umol/L associated to depressive symptoms. However, data showed that DHEA(S) is not causally associated to depression using UKBiobank dataset. This is the first demonstration that DHEA(S) is likely causally associated to improvement of depressive symptoms in response to antidepressant treatment. The mutation rs2497306 has a possible pleiotropic effect due to its association to diabetes. Altogether, we demonstrated the relevance of measuring DHEA and/or DHEA(S) in depressed patients to further enlighten the understanding of this association and to understand who could benefit from a possible intervention with DHEA and/or DHEA(S).

Keywords: Depression. Dehydroepiandrosterone. Mendelian Randomization. Antidepressants. Mutations. Causality.

SUMÁRIO

Resumo	
Resumo em inglês (<i>Abstract</i>)	
Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Transtorno depressivo maior	3
2.2 Depressão e o distúrbio do eixo HPA	4
2.3 A biologia do DHEA	7
2.3.1 Síntese e Metabolismo do DHEA	7
2.3.2 A regulação genética dos níveis de DHEA e DHEA(S)	11
2.3.3 DHEA e DHEA(S) no sistema nervoso central	12
2.4 DHEA e Depressão	14
2.4.1 Estudos transversais em pacientes diagnosticados com depressão	14
2.4.2 Estudos transversais da correlação entre DHEA e DHEA(S) e sintomas depressivos	17
2.4.3 Estudos longitudinais	
2.2.4 Estudos intervencionais	17
2.2.5 DHEA como tratamento antidepressivo	20
2.2.6 DHEA e depressão - potenciais mecanismos de ação	23
2.2.6.1 Sistemas gabaérgicos e serotoninérgicos	25
2.2.6.2 NMDA e receptores sigma	26
2.2.6.3 Sistema imune e inflamação	27
	28
3.0 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo geral	29
3.2. Objetivos específicos	29
4.0 HIPÓTESES	30
5.0 MÉTODOS	31
5.1 Randomização Mendeliana	31
5.2 Pressupostos da Randomização Mendeliana	32
5.3 RM – "Two Sample"	34
5.4 Construção da Variável Instrumental	35

5.5 Banco de dados de exposição	35
5.6 Bancos de dados de efeito: depressão (UKBiobank)	36
5.7 Banco de dados de efeito: melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico	37 38
5.8 Análise estatística	
6.0 RESULTADOS	39
6.1 Preparação dos bancos de dados de exposição	39
6.2 Resultados do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a depressão	39
6.3 Resultados do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico	43
7.0 DISCUSSÃO	48
7.1 Discussão do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a depressão	48
7.2 Discussão do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico	51
7.3 Aspectos gerais	53
7.4 Limitações	54
8.0 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Variantes genéticas utilizadas para a construção das Vis	
APÊNDICE B – Harmonização entre banco de exposição e banco de efeito utilizados para as análises da RM relacionadas à depressão (UKBiobank)	
APÊNDICE C – Harmonização entre banco de exposição e banco de efeito utilizados para as análises da RM relacionadas à melhora dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ARPC1A* - Actin Related Protein 2/3 Complex Subunit 1A
- ACTH – hormônio adrenocorticotrópico
- AP-1 – proteína ativadora 1
- BMF* - fator modificador de Bcl2
- CID-10 - Classificação Internacional de Doenças 10
- CYP - citocromo P450
- DHEA - desidroepiandrosterona
- DHEA(S) - desidroepiandrosterona sulfato
- E.C. - número de comissão de enzima
- HPA - eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
- DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5
- GABA - ácido gama-aminobutírico
- GWAS - *Genome-Wide Association Study*/ Estudos de Associação Genômica Ampla
- HHEX* - *Hematopoietically Expressed Homeobox*
- HIV - vírus da imunodeficiência humana
- NADPH - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
- NF-kB – fator nuclear kappa B
- NMDA - receptores N-metil-D-Aspártico
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- RM - Randomização mendeliana
- RNAm - ácido ribonucleico mensageiro

SNP - polimorfismo de nucleotídeo único

SULT2A1 - sulfotransferase família 2A membro 1

TDM - transtorno depressivo maior

TRIM4 - Tripartite Motif Containing 4

VI - variável instrumental

VIP - variância inversa ponderada

ZKSCAN5 - dedo de zinco KRAB e SCAN 5 domínios

3 β -HSD1 - 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos transversais avaliando os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) em A) plasma/soro e B) saliva

Tabela 2. – Estudos de coorte A) transversais e B) longitudinais avaliando a relação entre sintomas depressivos e níveis de DHEA e/ou DHEA(S)

Tabela 3. Efeitos de antidepressivos sob os níveis de DHEA e/ou DHEA(S)

Tabela 4. Estudos intervencionais sobre o efeito exógeno do DHEA nos sintomas depressivos

Tabela 5. Estimativas individuais e combinadas da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Tabela 6. Teste de probabilidade máxima da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Tabela 7. Teste de sensibilidade da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Tabela 8. Avaliação de métodos de correção por pleiotropia da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Tabela 9. Análise *leave-one-out* da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Tabela 10. Estimativas individuais e combinadas da RM sob os níveis de DHEA(S) associadas a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Tabela 11. Teste de probabilidade máxima da RM sob os níveis de DHEA(S) associado a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Tabela 12. Teste de sensibilidade da RM sob os níveis de DHEA(S) associado a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Tabela 13. Análise *leave-one-out* da RM sob os níveis de DHEA(S) associada a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Tabela 14. Avaliação de métodos de correção por pleitropia da RM sob os níveis de DHEA(S) associada a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da síntese da desidroepiandrosterona (DHEA)

Figura 2. Representação da estimativa de efeito (β , setas abertas) da variante genética (Z) sob o fator exposição X , e o fenômeno de interesse (Y). A variável de confusão (U , seta fechada) não afeta as variáveis X e Y

Figura 3. Representação experimental da Randomização Mendeliana

1.0 INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroidais são fundamentais no desenvolvimento do organismo, organização e na capacidade de resposta aos desafios ambientais e estresse. A desidroepiandrosterona (DHEA), juntamente com sua forma sulfatada DHEA(S), são os hormônios mais abundantes na circulação sanguínea (Baulieu, 1996). A associação entre DHEA e/ou DHEA(S) e depressão tem sido extensivamente investigada na literatura por pelo menos 30 anos, com resultados controversos particularmente relacionados ao seu possível papel na etiologia da depressão e no sucesso da resposta ao tratamento antidepressivo (Souza-Teodoro et al., 2022).

A depressão é uma doença que apresenta diversas consequências centrais e sistêmicas e é uma das maiores causas de incapacidade em todo o mundo, de modo que se estima que em 2030 a depressão se tornará a principal causa de carga de doença, de forma irrestrita a gênero, etnia ou idade (WHO, 2009; WHO, 2012). A prevalência da depressão é semelhante em países de alta (5.5%) e baixa (5.9%) renda. No Brasil, o transtorno atinge até 10.4% da população adulta, com 18.4% da população nacional apresentando pelo menos um episódio depressivo durante a vida (Bromet et al., 2011; Otte et al., 2016)

Embora a etiologia da depressão não seja completamente conhecida, estima-se que seu desenvolvimento seja atribuído entre 31% e 42% a fatores genéticos (Sullivan et al., 2000), e que em torno de 30 a 40% de pacientes não apresentam melhoras após tratamento com antidepressivos (Al-Harbi, 2012; Wainwright & Galea, 2013). No entanto, avaliar os componentes genéticos da depressão tem se mostrado desafiador uma vez que a depressão tem natureza poligênica e influência direta do ambiente, sendo produto de diversas variantes genéticas que correspondem a um pequeno efeito individual de cada variante. Assim, a depressão é entendida como um distúrbio altamente heterogêneo. Parte desse fenômeno se deve a poligenicidade, de modo que diferentes indivíduos com o mesmo

diagnóstico podem ter diversas combinações de alelos de risco, e uma sintomatologia distinta entre eles (Mullins & Lewis, 2017; Østergaard et al., 2011).

Outro desafio na avaliação da genética da depressão é a consideravelmente baixa hereditariedade quando comparada com outras doenças psiquiátricas. Enquanto a hereditariedade da depressão está em torno de 30 – 50%, distúrbios como a esquizofrenia e o transtorno bipolar atingem aproximadamente 70% (Levinson, 2006; Mullins & Lewis, 2017; Sullivan et al., 2000). Ainda assim, por meio da utilização de escalas de sintomas depressivos foi possível identificar diferenças entre pacientes saudáveis e deprimidos na identificação de suscetibilidade genética que é preditiva do transtorno depressivo (Mullins & Lewis, 2017).

O objetivo geral da presente tese é avaliar se alterações nos níveis de DHEA(S) estão causalmente associados à depressão e à melhora dos sintomas depressivos em resposta ao tratamento farmacológico.

2.0 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transtorno depressivo maior

O transtorno depressivo maior (TDM), ou depressão, é um transtorno mental caracterizado por alteração humor (disforia), perda da sensação de recompensa e prazer (anedonia), sensação de culpa, ideação suicida, diminuição de energia e disposição, alterações de sono, peso e apetite, entre outros, podendo comprometer a capacidade de concentração e habilidades psicomotoras, e até levando a um estado de agitação psicomotora. O diagnóstico do TDM, de acordo com os dois principais sistemas de classificação de doenças (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 [DSM-5]; Classificação Internacional de Doenças 10 [CID-10]), baseia-se na identificação de sintomas não-patognomônicos, como os supracitados, que persistam por pelo menos duas semanas. Muitos desses sintomas são compartilhados por outras condições psiquiátricas, tornando o diagnóstico da depressão um exercício complexo (Otte et al., 2016; Malhi e Mann, 2018).

Há diversos esforços em desenvolver métodos que permitam avaliar a gravidade da depressão por meio de escalas de sintomas depressivos. Essas podem ser de auto-relato, conduzidas pelo pesquisador ou conduzidas conjuntamente entre o paciente e o médico. Essas escalas não são utilizadas para estabelecer o diagnóstico, mas buscam fornecer informações que permitam um maior entendimento da gravidade da depressão, podendo auxiliar também na escolha do tratamento do paciente (Morgan, 2016; Otte et. Al, 2016).

Os impactos do transtorno depressivo para o paciente e para a sociedade são diversos, sendo a depressão um dos maiores causadores de incapacidade e um importante contribuidor para a carga de doenças, sendo responsável por aumentar o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em 1,5-2 vezes, de acidente vascular cerebral em 1,8 vezes,

Alzheimer em 2,1 vezes, de epilepsia em 4-6 vezes, de diabetes em 60%, e para câncer de 1,3-1,8 vezes (Lang & Borgwardt, 2013). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas sofrem de transtorno depressivo, estimando-se que em 2030 a depressão se torne a principal causa de carga de doenças, um fenômeno irrestrito a gênero, etnia ou idade (WHO, 2008; WHO, 2012; WHO, 2017).

Um levantamento da OMS que considerou 195 países aponta que a incidência da depressão aumentou em 49.86% entre 1990 e 2017 (Liu et al., 2020). A prevalência mundial da depressão varia de 3% no Japão a 16,9% nos EUA, sendo que na maioria dos países a prevalência encontra-se na faixa entre de 8 e 12% da população (Flint & Kendler, 2014) A grande variabilidade nas estimativas pode ser devida a fatores genéticos e ambientais e diferenças culturais na aceitação e significado dos itens e propriedades psicométricas dos instrumentos diagnósticos. A depressão é até duas vezes mais observado em mulheres do que em homens, e a faixa etária mais acometida pela doença é a dos idosos (Levinson, 2006; Mullins & Lewis, 2017; WHO, 2017), porém estudos recentes indicam um aumento da depressão em adultos jovens (Bromet et al., 2011), com aproximadamente 40% dos acometidos pelo transtorno apresentando o primeiro episódio depressivo antes dos 20 anos de idade (Malhi e Mann, 2018, Bromet, E. et al., 2011).

2.2 Depressão e o distúrbio do eixo HPA

Uma das mais consistentes e estudadas alterações no transtorno depressivo é a desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), observado em pessoas de todas as faixas etárias, e acometendo entre 50 e 80% dos pacientes dependendo da gravidade da depressão (Contreras et al., 2007; Dedovic & Ngiam, 2015; Parker et al., 2003; Raison & Miller, 2003). As alterações do eixo HPA, comumente relacionadas a sinalização e metabolismo de corticoides, parecem estar relacionadas de forma causal com a depressão, visto que pacientes deprimidos que apresentam melhora a

partir do tratamento farmacológico demonstram também uma normalização do funcionamento do eixo HPA (Ribeiro et al, 1993; Carvalho et al., 2008).

Classicamente, o glicocorticoide é um hormônio relacionado a regulação do metabolismo de glicose, como agente anti-inflamatório endógeno e com aplicações comerciais através de análogos farmacológicos como o dexametasona e betametasona. Os efeitos do glicocorticoide e de seus análogos são mediados principalmente pelos receptores de mineralocorticoides e receptores de glicocorticoides. Os receptores de mineralocorticoides são 10 vezes mais sensíveis do que os receptores de glicocorticoides (Reul e de Kloet, 1985). Porém, a distribuição do receptor de mineralocorticoide é mais restrita, sendo encontrado fundamentalmente em órgãos que são alvos de seu principal ligante, a aldosterona, como os rins, as glândulas salivares e sudoríparas (Funder, 2005). Por sua vez, os receptores de glicocorticoide são distribuídos virtualmente de forma ubíqua, sendo encontrado em praticamente todos os tecidos. De modo agudo, a ação anti-inflamatória de glicocorticoides se dá por meio de uma diminuição da capacidade da diapedese e vasodilatação, impedindo a transmigração apropriada de células de defesa circulantes para o local de injúria. Cronicamente, os efeitos dos glicocorticoides incluem a inibição da transcrição gênica de mediadores pró-inflamatórios como citocinas e moléculas de adesão, além de inibir fatores de transcrição associados ao aumento da inflamação, como o NF- κ B (do inglês, sigla para *nuclear factor kappa B*) e o AP (do inglês, sigla para *activator protein*)-1 (Coutinho e Chapman, 2011; Oakley e Cidlowski, 2014).

Todavia, níveis elevados de glicocorticoide estão associados a resposta alterada ao estresse, e maior risco de mortalidade (Schoorlemmer et al., 2009). Em pacientes com depressão, o distúrbio do eixo HPA é evidenciado por níveis aumentados de glicocorticoide (Carvalho e Pariante, 2008), sendo a evidência mais consistente na literatura aquelas a respeito das alterações observadas na depressão (Parker et al., 2003; Raison e Miller,

2003; Contreras et al., 2007; Dedovic e Ngiam, 2015). Desde a década de 70 vem sendo demonstrado que pacientes deprimidos apresentam resposta alterada ao teste de supressão por dexametasona, de modo que os níveis de glicocorticoide plasmáticos, urinários, e no líquido cefalorraquidiano apresentam-se elevados. Esse aumento evidencia que não houve supressão da síntese do glicocorticoide, e, portanto, uma perda do controle de feedback negativo do eixo HPA (Carroll e Curtis, 1976; Carroll et al., 1981). Essa alteração na supressão do eixo HPA foi observada principalmente em pacientes de mais idade, e pouco responsivos a tratamento com antidepressivos monoaminérgicos (Holsboer 2000). A perda do controle de feedback negativo do eixo HPA na depressão resulta de uma diminuição na sensibilidade do receptor (Carvalho et al., 2008; Carvalho et al., 2010), provavelmente devido a uma diminuição da subunidade alfa do receptor de glicocorticoide (Carvalho et al., 2014).

Os corticosteroides têm sido amplamente estudados nas doenças neurodegenerativas, enquanto o interesse pelos andrógenos há muito tempo tem sido relacionado ao seu papel como precursores dos hormônios sexuais. Todavia, estudos apontam que a deidroepiandrosterona (DHEA), juntamente com sua forma sulfatada (DHEA(S)), atuam como reguladores da neurotransmissão, e com efeitos opostos aos glicocorticoides. Tais efeitos vêm sendo estudados em condições psiquiátricas e neurodegenerativas (Maninger et al., 2009), com resultados importantes para o entendimento da depressão, e são objeto de estudo da presente tese.

2.3 A biologia do DHEA

2.3.1 Síntese e Metabolismo do DHEA

O DHEA é um hormônio esteróide produzido a partir do colesterol, cuja síntese é classicamente entendida como restrita a alguns mamíferos. Nos humanos, o início da produção esteroidogênica é esperada entre 6 à 8 semanas de gestação de acordo com o desenvolvimento embriogênico, e

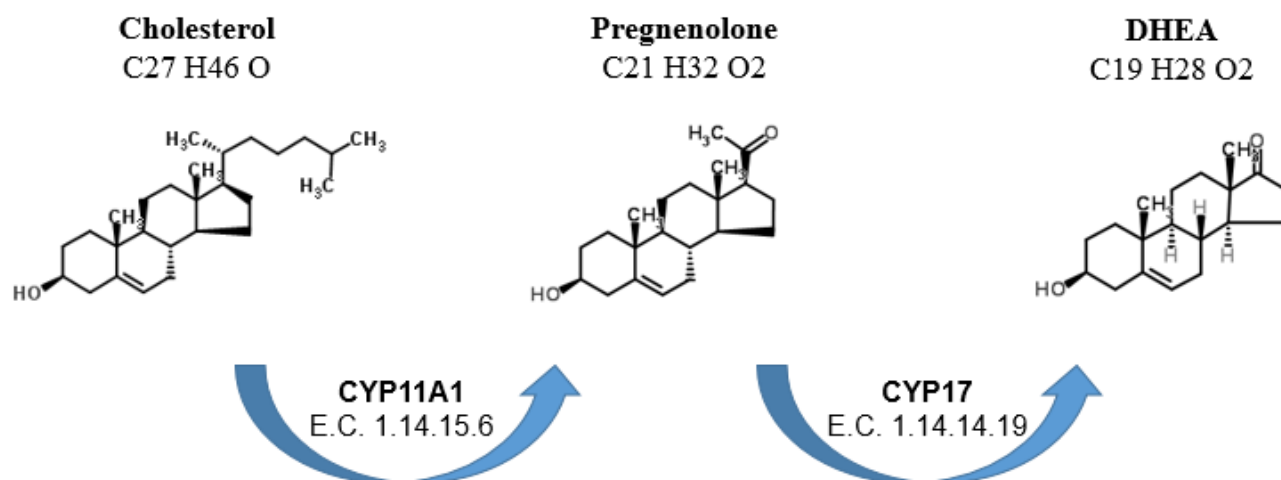
especificamente para DHEA, esta produção é dependente da região conhecida como zona adrenal fetal. Observou-se a alta produção de DHEA durante esta fase; mas, esta zona adrenal fetal submete-se a um processo de involução após o nascimento resultando na queda significativa dos níveis de DHEA. Este fenômeno é observado assim que a glândula adrenal passa por uma forte remodelação histológica, e a maior parte da produção de DHEA é dependente da zona reticulada, que ainda não está formada (Mesiano e Jaffe 1997; Maninger et al., 2009).

Enquanto os níveis de DHEA são consideravelmente baixos durante a infância, outros hormônios esteróides tais como aldosterona e cortisol não seguem o mesmo padrão (Parker, 1991), uma vez que suas produções não são dependentes da mesma zona adrenal. Os níveis de DHEA aumentam de acordo com o desenvolvimento da zona adrenal reticulada, que é observada a partir da adrenarca e posteriormente na puberdade (Dhom 1973; Gell et al. 1998; Mesiano e Jaffe 1997). A adrenarca é um fenômeno vinculado aos humanos e primatas superiores (Conley et al. 2012; Parker 1991) que ocorre entre os 6 e 8 anos de idade, que é independente e antecede ao crescimento gonadal (de Peretti and Forest 1976), e que é caracterizado pela elevação da produção de andrógenos como o DHEA (Parker 1991).

Hormônios esteroides são compostos por moléculas de C-19 uma vez que são produzidas a partir do colesterol. A etapa limitante da síntese de DHEA é a conversão do colesterol em pregnenolona, um processo que possui regulação aguda e crônica. Ambas vias são dependentes da capacidade mitocondrial de importar colesterol do citoplasma para a membrana mitocondrial interna, cuja mediação é realizada por uma proteína reguladora esteroidogênica aguda. De forma aguda, essa produção ocorre através da expressão basal de proteína reguladora esteroidogênica aguda enquanto, cronicamente, a sua síntese é aumentada devido a um aumento em sua expressão gênica (Arakane et al., 1996; Miller, 2002).

Após a captação do colesterol, a próxima etapa é dependente da ação da CYP11A1 (E.C. 1.14.15.6), também conhecida como CYP450_{scc} (derivado da clivagem da cadeia lateral). Esta enzima realiza a hidroxilação do C-22, seguido da hidroxilação do C-20, resultando na clivagem da ligação entre C-20 e C-22 (Burstein et al. 1975; Mast et al. 2011; Strushkevich et al. 2011). Para que esta reação ocorra, faz-se necessária a troca de 6 elétrons, o que é intermediado pelo complexo de doadores e receptores formados por NADPH, ferredoxina e adrenodoxina (Hannemann et al. 2007). O resultado dessa reação é a formação de pregnenolona. Esta molécula é o precursor de todos os hormônios esteroidogênicos, e sua conversão especificamente em DHEA envolve a enzima CYP17 (E.C. 1.14.14.19). Esta enzima tem uma ação dupla particular: na hidroxilação do C-17 da pregnenolona resultando na formação de 17-OH-pregnenolona, e na quebra da ligação do C-17 e C-20 (Soucy and Luu-The 2000) (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática da síntese da desidroepiandrosterona (DHEA)



A expressão adequada de StAR, CYP11A1 e CYP17 é fundamental para a síntese de DHEA. As mudanças substanciais nos níveis de DHEA entre a primeira etapa da infância e a adrenarca, no entanto, podem contar com a participação de outros fatores. Evidências apontam para a relevância da menor expressão do 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase (EC 1.1.1.145), juntamente com a maior expressão da proteína do citocromo B5, ambos presentes na zona reticulada. A 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase é uma enzima que pode desviar a síntese de DHEA quando os precursores do DHEA são os alvos dessa desidrogenase resultando na síntese de outros compostos esteróides. Além disso, a 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase pode também diminuir os níveis de DHEA quando o alvo é o próprio DHEA convertendo-o em androstenediona. Logo, há uma relação inversa entre a expressão de DHEA e 3 β -HSD, que se correlaciona bem com a diminuição significativa desta expressão enzimática durante a fase adrenarca na zona reticulada (Nakamura et al. 2009). Ademais, sugere-se que a proteína citocromo B5 seja um regulador positivo do CYP17, aumentando especialmente a sua capacidade de liase (Auchus et al. 1998), e a expressão desse citocromo é consideravelmente baixa durante o início da infância, com aumento acentuado iniciando por volta dos 5 anos de idade (Gell et al. 1998; Nakamura et al. 2009). A baixa expressão da 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase, que atua como um competidor da CYP17, e a maior expressão da proteína citocromo B5, como uma potencialização da atividade da CYP17, pressupõe ser uma condição favorável ao aumento do DHEA durante a adrenarca.

Na corrente sanguínea, o tempo de meia-vida do DHEA é de aproximadamente 15 a 30 minutos, enquanto do DHEA(S) pode variar entre 7 a 10 horas. Da mesma forma, a taxa de depuração metabólica é de 2.000 L/dia e de 5 a 20 L/dia, respectivamente (Baulieu 1996). A maioria dos níveis de DHEA circulante é na forma sulfatada DHEA(S). A catálise é

mediada pela sulfotransferase 2A1 SULT2A1, E.C. 2.8.2.2), que também possui sua expressão aumentada na zona reticulada durante a adrenarca (Rainey et al. 2002), em associação com o cofator adenosina 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato. As alterações na produção da adenosina 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato podem prejudicar a formação de DHEA(S). Juntos, DHEA e DHEA(S) são os hormônios esteróides circulantes mais abundantes, frequentemente associado com albumina, sendo os níveis de DHEA(S) no plasma 1.000 vezes maiores do que os níveis de DHEA (Baulieu 1996). Embora uma interconversão de DHEA(S) em DHEA possa ser possível pela ação do esteróide sulfatase (EC 3.1.6.2), esta reação é improvável de ser relevante para os níveis de hormônios circulantes. Evidências revelam que a administração de DHEA de fato aumenta os níveis de DHEA(S), mas não o oposto (Hammer et al. 2005).

Níveis de DHEA e DHEA(S) aumentam a partir da adrenarca, independentemente do aumento dos hormônios adrenocorticotróficos. Há evidências que apontam para o DHEA(S) como um potencializador da esteroidogênese através do aumento da atividade da CYP11A1 (Neunzig e Bernhardt 2014). Apesar das diferenças entre homens e mulheres vinculadas às concentrações de DHEA e DHEA(S), em ambos os gêneros o pico da produção é alcançada na terceira década de vida, com um declínio adicional associado à idade (Orentreich et al. 1984) de aproximadamente 2% ao ano (Racchi et al. 2003). Dos 70 aos 90 anos de idade, são esperados níveis de DHEA e DHEA(S) aproximadamente entre 70 e 80% inferiores aos seus níveis máximos em homens e mulheres (Labrie et al. 1997). Este declínio vinculado à idade nos níveis de DHEA e DHEA(S) tem sido nomeado como uma “adrenopausa”, que é caracterizado pela diminuição da síntese de DHEA e DHEA(S) enquanto os níveis de cortisol permanecem sustentados (Nawata et al. 2004; Papierska, 2017). Apesar deste fenômeno, quando os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) estão menores do que os níveis esperados para a idade, observa-se uma associação com o aumento do desenvolvimento

de doenças e mortalidade (Phillips et al. 2010; Rendina et al. 2017; Tivesten et al. 2014).

2.3.2 A regulação genética dos níveis de DHEA e DHEA(S)

Nas investigações sobre a regulação dos níveis de DHEA e DHEA(S), foram identificadas variantes genéticas que codificam relevantes proteínas potencialmente associadas com a regulação dos níveis hormonais. Um único polimorfismo em um nucleotídeo (SNP; rs6162) associado a *CYP17A1*, que por sua vez codifica a enzima envolvida na última etapa da formação do DHEA, resulta na variação de até 20% dos níveis de DHEA(S) (L'évesque et al., 2013).

O estudo mais abrangente do genoma (GWAS, do inglês, Genome-Wide Study) até o momento (n=14.846) encontrou 8 SNPs associadas aos níveis de DHEA. Os genes são *ZKSCAN5* (rs11761528), *ARPC1A* (rs740160), *CYP2C9* (rs2185570), *TRIM4* (rs17277546), *BMF* (rs7181230), *HHEX* (rs2497306), *BCL2L11* (rs6738028) e *SULT2A1* (rs2637125) (Zhai et al., 2011). Vale ressaltar que ao menos 2 GWAS realizados em população adulta mostrou que a SNP rs2637125 no gene *SULT2A1* estava associado com baixos níveis circulantes de DHEA(S) (Zhai et al., 2011), mas a relevância prática dessa descoberta ainda permanece incerta haja visto que a presença desse polimorfismo não impactou a real razão entre DHEA/DHEA(S) (Haring et al., 2013). Conforme mencionado anteriormente, a função do DHEA(S) no envelhecimento pode possuir também uma contribuição genética, uma vez que os níveis de DHEA(S) são também associados aos genes *BLC2* e *BMF*, que apresentam atividade reguladora da apoptose (Zhai et al., 2011).

O polimorfismo (*CYP3A7*1C*) no gene *CYP3A7* foi associado a níveis reduzidos de DHEA(S) (Ruth et al., 2016) em até 50% (Smit et al., 2005). Este gene codifica a enzima *CYP3A7* que é expressa no fígado do feto e está

envolvida no metabolismo e depuração do DHEA e/ou DHEA(S) (Hakkola et al., 1994; Miller et al., 2004).

Os níveis de DHEA também podem ser modulados pela atividade da enzima 3β -hidroxiesteróide-desidrogenase (3β -HSD1). O gene codificador dessa enzima pode apresentar um alelo restritivo-adrenal ou um alelo permissivo-adrenal que, respectivamente, limita a conversão de DHEA a outros andrógenos ou potencializa o metabolismo de DHEA através da concessão de resistência a ubiquitinação (Naelitz e Sharifi, 2020).

2.3.3 DHEA e DHEA(S) no sistema nervoso central

Investigações iniciais indicaram um papel do DHEA como um neuroesteróide, um hormônio produzido localmente no cérebro (Baulieu e Robel, 1998). Embora o DHEA periférico possa atravessar livremente a barreira hematoencefálica, o DHEA(S) por ser uma molécula hidrofílica não possui tal capacidade (Starka et al., 2015). Por outro lado, as moléculas carreadoras tais como o polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP, do inglês, organic anion transporting polypeptide), transportadores dependentes de ATP e transportadores de sódio estão envolvidos na absorção celular de DHEA(S) (Kullak-Ublick et al., 1998; Starka et al., 2015). O DHEA(S) pode ser localmente dessulfatados em tecidos celulares por sulfatases esteróides (Reed et al., 2005) antes de serem convertidas em outros metabólitos.

A primeira demonstração sugerindo que o DHEA(S) possa ter uma função na neuromodulação é advinda de resultados comprovando a expressão de andrógenos em cérebro de ratos (Corpéchet et al., 1981) quando a produção sistêmica está ausente ou muito baixa nesses animais (Baulieu e Robel, 1998; Baulieu, 1996). De fato, um estudo recente post-mortem mostrou que a expressão de RNAm e colocação imuno-histoquímica de CYP17 está diminuída no córtex cingulado anterior de pacientes deprimidos, enquanto expressão de RNAm de SULT2A1 está aumentada no

córtex pré-frontal dorsolateral, evidenciando, dessa forma, o desbalanço de DHEA e DHEA(S) no metabolismo cerebral (Qi et al., 2018). Os níveis de DHEA encontrados no cérebro são entendidos como sendo principalmente via síntese *'de novo'* (Baulieu e Robel, 1998; Baulieu, 1996), e pode atingir concentrações maiores do que as encontradas sistemicamente (Lacroix et al., 1987). Tal produção não está relacionada a regulação endócrina circadiana (Robel et al., 1986); está desvinculada a tratamento com uso de dexametasona; a adrenalectomia não diminui níveis de DHEA(S) no cérebro; e, por fim, tratamento com uso de corticotrofinas são também incapazes de modular esta síntese (Corpéchet et al., 1981).

Estudos em modelos animais confirmam a hipótese da síntese local de DHEA, uma vez que células cerebrais expressam as enzimas do citocromo esteroidogênico CYP11A1 e CYP17 (Kohchi et al., 1998; Maninger et al., 2009), a primeira etapa na biossíntese de hormônios esteróides. Suporte adicional para o local de produção de DHEA é explicado pelas células do hipocampo que convertem pregnenolona em DHEA. Outra via alternativa para a produção de DHEA no cérebro pode estar vinculada ao estresse-oxidativo. Em cultura de células cerebrais humanas (Brown et al., 2000) e em tecido cerebral (Brown et al., 2003), o DHEA foi sintetizado por meio do metabolismo mediado pelo estresse-oxidativo e independente da atividade de CYP17.

2.4 DHEA e Depressão

2.4.1 Estudos transversais em pacientes diagnosticados com depressão

A associação entre DHEA e/ou DHEA(S) e depressão ainda não está bem estabelecida (Tabela 1; Souza-Teodoro et al., 2022). Alguns estudos evidenciam que os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) estão diminuídos (Barrett-Connor et al., 1999; Goodyer et al., 1996; Michael et al., 2000; Morsink et al., 2007; Souza-Teodoro et al., 2016; Zhu et al., 2015) na

depressão, outros estudos encontraram níveis aumentados (Assies et al., 2004; Heuser et al., 1998) ou nenhuma associação entre DHEA e/ou DHEA(S) e depressão (Hsiao, 2006; Osran et al., 1993; Young et al., 2002). A razão de tais resultados controversos ainda é desconhecida, mas deve estar associada a diferenças nas amostras em relação ao gênero, substrato biológico onde o DHEA(S) foi analisado (soro/plasma ou saliva) e inclusão de pacientes sob efeito de medicamentos. Em alguns estudos conduzidos apenas em mulheres, o DHEA(S) estava diminuído em pacientes com transtorno depressivo maior (Barrett-Connor et al., 1999; Lopes et al., 2012), mas esse achado não foi confirmado, por Erdinçler et al. (2004). Os níveis de DHEA(S) estavam aumentados pacientes tratados quando ambos os gêneros foram analisados conjuntamente (Kurita et al., 2012). Porém, quando os autores analisaram somente a amostra de homens deprimidos em tratamento, os níveis de DHEA(S) estavam diminuídos.

Por outro lado, encontramos um estudo de meta-análise que confirma a associação inversa entre níveis de DHEA e/ou DHEA(S) e depressão, não se observando viés significativo relacionado ao método de detecção (Zhu et al., 2015). No entanto, em outra meta-análise realizada por Hu et al. (2014), que incluiu 5 dos 10 estudos de Zhu et al. (2015), os autores confirmaram a relação inversa existente entre depressão e níveis de DHEA(S) somente nos estudos que analisaram plasma e soro, mas não naqueles em que se analisou amostras de saliva. E não foram identificadas influências entre etnicidade, gênero e tamanho de grupo amostral na heterogeneidade dos resultados em associação entre sintomas depressivos e os níveis de DHEA(S) (Zhu et al., 2015).

Tabela 1. Estudos transversais avaliando os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) em A) plasma/soro e B) saliva

A. Plasma/Soro/Urina			
Autor	Participantes	Amostra	Resultados
Homens e Mulheres			
(Osran et al., 1993)	9TDM 9 GC	Soro Urina	→
(Heuser et al., 1998)	26 TDM severos 33 controles	Plasma	↑
(Hsiao, 2006b)	28 TDM	Soro	→
(Markopoulou et al., 2009)	28 TDM severos 40 GC	Plasma	→
(Phillips et al., 2011)	185 TDM 3.755 GC	Soro	→
(Kurita et al., 2012)	90 TDM 128 GC	Soro	↑
(Morita et al., 2014)	24 TDM 24GC	Plasma	↑
Homens			
(Kurita et al., 2012)	90 TDM 128 GC	Soro	↓ DHEA(S) em homens
(Srámková et al., 2017)	20 TDM 30 GC	Plasma	↓
(Uh et al., 2017)	117 TDM	Soro	↑ depressão leve a moderada ↓ depressão severa
Mulheres			
(Barrett-Connor et al., 1999)	31 TDM 93 GC	Plasma	↓
(Erdoğan et al., 2004)	34 TDM 40 GC	Plasma	→

(Lopes et al., 2012)	38 TDM 15 GC	Soro	↓
B. Saliva			
Autor	Participantes	Amostra	Resultados
Homens e Mulheres			
(Goodyer et al., 1996)	82 TDM crianças 40 GC	Saliva	↓
(Michael et al., 2000)	44 TDM 41 GC	Saliva	↓
(Young et al., 2002)	39 TDM sem medicação 41 controles	Saliva	→
(Assies et al., 2004)	13 TDM 13 GC	Saliva	↑
(Jiang et al., 2017)	38 TDM 43 GC	Saliva	→

Legenda: DHEA – Desidroepiandrosterona; DHEA(S) – Desidroepiandrosterona sulfato; TDM – transtorno depressivo maior; GC – Grupo Controle/saudável. As setas representam aumento, diminuição ou nenhuma alteração dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) dos sintomas da depressão em pacientes deprimidos em comparação com controle de grupo controle/saudável.

2.4.2 Estudos transversais da correlação entre DHEA e DHEA(S) e sintomas depressivos

Os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) em grandes grupos de indivíduos com sintomas depressivos foram avaliados, e apresentaram resultados mais consistentes (Tabela 2A; Souza-Teodoro et al., 2022). A maioria desses estudos relata uma correlação transversal negativa entre DHEA(S) e os sintomas depressivos (Morsink et al., 2007; Ó Hartaigh, 2012; Souza-Teodoro et al., 2016), outros não encontraram nenhuma correção (Veronese et al., 2015). Naqueles estudos analisaram exclusivamente para um gênero em específico. foi encontrada uma correlação negativa entre DHEA e/ou

DHEA(S) e sintomas depressivos quando tanto em homens (T'Sjoen et al., 2005; Wong et al., 2011), como em mulheres (Barrett-Connor et al., 1999).

2.4.3 Estudos longitudinais

Os estudos longitudinais enfatizam a relação entre depressão e DHEA e/ou DHEA(S) por demonstrar mais consistentemente que esses hormônios podem ser preditores do desenvolvimento da depressão embora hajam controvérsias em relação às diferenças entre gêneros (Tabela 2B; Souza-Teodoro et al., 2022). Yaffe et al. (1998) conduziu um estudo prospectivo (4 a 6 anos) com mulheres idosas, não encontrando uma associação entre DHEA(S) e sintomas depressivos. Todavia, o grupo analisou um subconjunto de mulheres que não tivessem níveis detectáveis de DHEA(S), e neste subconjunto as mulheres tinham mais sintomas depressivos (Yaffe et al., 1998). Em outro estudo longitudinal com homens e mulheres, comprovou-se a associação entre baixos níveis de DHEA(S) e depressão em mulheres, mas não em homens (Berr et al., 1996). O oposto a esse achado foi observado, isto é, níveis reduzidos de DHEA(S) estavam associados ao futuro desenvolvimento da depressão (acompanhamento de 1 ano dos participantes) apenas em homens, entre população japonesa (Michikawa et al., 2013) e taiwanesa (Goldman e Gleit, 2007), em coortes com ambos os gêneros (acompanhamento de 3 anos). Veronese et al. (2015) mostrou uma associação inversa com depressão tanto em homens como em mulheres (acompanhamento de 4.4 anos), estando a gravidade da depressão associada com níveis de DHEA(S) apenas em homens (Veronese et al., 2015). O maior estudo até o momento de uma comunidade de homens e mulheres evidencia que o DHEA(S) é um preditor (acompanhamento de 4 anos) da depressão em ambos os gêneros (Souza-Teodoro et al., 2016).

Tabela 2. – Estudos de coorte A) transversais e B) longitudinais avaliando a relação entre sintomas depressivos e níveis de DHEA e/ou DHEA(S)

A. Transversal			
Autor	Participantes	O DHEA(S) e os sintomas depressivos estão inversamente correlacionados?	
Homens e Mulheres			
(Morsink et al., 2007)	2.855	Sim	
(ó Hartaigh, 2012)	608	Sim	
(Veronese et al., 2015)	789 idosos	Não	
(Souza-Teodoro et al., 2016)	3.083 idosos	Sim	
Homens			
(T’Sjoen et al., 2005)	236 idosos	Sim	
(Wong et al., 2011)	1.147 idosos	Sim	
Mulheres			
(Barrett-Connor et al., 1999)	699	Sim	
(Haren, 2007)	244	Sim	
Longitudinal			
Autor	Participantes	Tempo de acompanhamento	O DHEA(S) e os sintomas depressivos estão inversamente correlacionados?

Homens e Mulheres			
(Berr et al., 1996)	622	4 anos	Não, em homens Sim, em mulheres
(Goldman e Gleit, 2007)	841	3 anos	Sim, em homens Nao, em mulheres
(Michikawa et al., 2013)	554	1 ano	Sim, em homens Nao, em mulheres
(Veronese et al., 2015)	789	4.4 anos	Sim
(Souza-Teodoro et al., 2016)	3.083 idosos	4 anos	Sim
Homens			
(T'Sjoen et al., 2005)	236 idosos	3 anos	Não
Mulheres			
(Yaffe et al., 1998)	394	4 - 6 anos	Sim

2.2.4 Estudos intervencionais

A associação entre DHEA e TDM/sintomas depressivos levou a especulação de que medicamentos antidepressivos modulam os níveis de DHEA e/ou DHEA(S). Alguns estudos tentaram responder a tal questionamento por meio da análise do efeito das diferentes classes de medicamentos antidepressivos com relação a alterações nos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) (Tabela 3; Souza-Teodoro et al., 2022). De modo geral, na maioria dos estudos apontou que o tratamento com as diferentes classes de medicamentos antidepressivos culmina na diminuição dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) (Morita et al., 2014; Hsiao, 2006; Schule et al., 2009; Paslakis et al., 2010, (Zhu et al., 2015). Em outros estudos não foi

encontrada associação (Hough et al., 2017; Wijaya et al. 2018) ou uma associação dependente do mecanismo de ação da medicação em questão (Deuschle et al., 2004). A maior parte desses estudos não levou em consideração a remissão ou a resposta aos medicamentos antidepressivos.

A evidência de que medicamentos antidepressivos modulam DHEA e/ou DHEA(S) especialmente aqueles que diminuem ou remitem os sintomas depressivos é controversa. Paslakis et al. (2010) demonstraram que somente nos pacientes que remitiram, os antidepressivos diminuíram os níveis de DHEA(S). Em contraste, Hough et al. (2017) mostrou que pacientes em remissão tiveram níveis de DHEA(S) maiores do que pacientes sem remissão após 8 semanas de tratamento com SSRI em estudo aberto (open-label). Hsiao et al., 2006 reportou que os níveis de DHEA diminuem em pacientes em remissão, porém o estudo não continha pacientes sem remissão no grupo controle como base de comparação. Além disso, este estudo correlacionou a melhora dos sintomas nos pacientes em remissão com o aumento dos níveis de DHEA (Hsiao, 2006).

É possível que diferentes medicamentos antidepressivos com diferentes mecanismos de ação exerçam efeitos distintos sobre o DHEA e/ou DHEA(S). Wijaya et al. (2018) não encontrou diferenças significativas no DHEA(S) em resposta ao tratamento com antidepressivos quando os pacientes recebem tratamento concomitante de antidepressivos de diferentes classes (Wijaya et al., 2018). Por outro lado, Morita et al. (2014) demonstrou que os níveis de DHEA(S) diminuíram após 8 semanas de tratamento com antidepressivos independente da classe escolhida. Deuschle et al., 2004 observou que o uso de amitriptilina, antidepressivo da classe dos tricíclicos, diminui os níveis de DHEA(S), mas este efeito não é observado com o uso de paroxetina. Permanece desconhecido ainda se o uso de antidepressivos necessariamente desempenha uma diminuição nos níveis de DHEA(S) para exercer os seus efeitos terapêuticos benéficos. À luz do conhecimento estabelecido, não há estudos que avaliam se os níveis de

DHEA e/ou DHEA(S) aumentam antes dos benefícios terapêuticos dos antidepressivos ocorrerem. Mais estudos se fazem necessários para elucidar o papel do DHEA e/ou DHEA(S) no tratamento com antidepressivos.

Faz-se passível de elucidação se a alteração nos níveis de DHEA(S) em resposta aos medicamentos antidepressivos é um componente biológico na melhora da depressão ou se está vinculado a ação direta ao eixo HPA. A este respeito, os níveis hormonais também deveriam ser mais explorados em termos de remissão. O desbalanço do sistema do eixo HPA é o achado mais consistente entre pacientes com depressão, tipicamente demonstrados pelas alterações nos níveis de cortisol. Diferentes respostas relacionadas a atividade do eixo HPA é observada em relação ao uso de antidepressivos (Nandam et al., 2020), e os níveis de cortisol podem predizer o resultado do tratamento (Carvalho e Pariante, 2008; Jain et al., 2018). Desse modo, considerar os níveis basais de DHEA(S) pode também ser um traço relevante para o entendimento da resposta ao tratamento; isto é, pacientes com sintomas depressivos associados aos baixos níveis de DHEA(S) podem apresentar uma resposta diferente à terapia com antidepressivos quando comparado com aqueles com níveis normais ou ainda níveis elevados desse hormônio.

Tabela 3. Efeitos de antidepressivos sob os níveis de DHEA e/ou DHEA(S)

Autor	Participantes	Amostra	Duração do tratamento (semanas)	Tratamento	Resultado
Homens e Mulheres					
(Deuschle et al., 2004)	80 TDM	Soro	5	Paroxetina Amitriptilina	→
(Hsiao, 2006a)	34 TDM	Plasma	12	Venlafaxina	↓

(Schule et al., 2009)	23 TDM	Plasma	5	Mirtazapina	↓
(Paslakis et al., 2010)	70 TDM	Soro	4	Mirtazapina Venlafaxina	↓ ↓
(Morita et al., 2014)	24 TDM 24 GC	Plasma	25	Diversos	↓
(Zhu et al., 2015)	46 TDM 55 GC	Soro	8	Serotonina + Citalopram	↓
(Hough et al., 2017)	36 TDM 75 GC	Soro	8	Diversos ISRS	↑
(Wijaya et al., 2018)	47 TDM 41 GC	Urina	Não especificado	Diversos (ISRS, ISRSN, NaSSA, DNRI, Agomelatina, Vortioxetina, Quetiapina)	→

Legenda: DHEA – Desidroepiandrosterona; DHEA(S) – Desidroepiandrosterona sulfato; DNRI – Inibidores da recaptura de noradrenalina e dopamina; ISRS – Inibidores seletivos de recaptção de serotonina; ISRSN – inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina; NaSSA – antidepressivos serotoninérgicos específicos; TDM – transtorno depressivo maior; GC – Grupo Controle/saudável. As setas representam aumento, diminuição ou nenhuma alteração dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) dos sintomas da depressão em pacientes deprimidos em comparação com controle de grupo controle/saudável.

2.2.5 DHEA como tratamento antidepressivo

Uma revisão sistemática observou o tratamento com DHEA para depressão e sintomas depressivos em pessoas com outras patologias psiquiátricas e comorbidades médicas (Peixoto et al., 2014). Vinte e dois estudos estavam dentro do critério de inclusão, e a administração do DHEA resultou numa melhora geral dos sintomas depressivos (Tabela 4; Souza-Teodoro et al., 2022). Além disso, o DHEA diminuiu os sintomas depressivos em outras doenças tais como esquizofrenia, insuficiência adrenal, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e anorexia. Resultados relativos aos pacientes com doenças autoimunes foram inconclusivos, e a melhora dos sintomas depressivos não foi observada em pacientes com fibromialgia. Em outra revisão sistemática e meta-análise mais recente

avaliando estudos clínicos randomizados para depressão na ausência de outras doenças demonstrou que o DHEA usado como opção terapêutica de fato melhorou a depressão quando comparado com grupo placebo (Peixoto et al., 2018).

Tabela 4. Estudos intervencionais sobre o efeito exógeno do DHEA nos sintomas depressivos

Autor	Participantes	Tratamento (dose)	Design de estudo	Duração do tratamento (semanas)	Sintomas depressivos
Homens e Mulheres					
(Wolkowitz et al., 1997)	6 TDM	DHEA (até 90 mg/dia)	Open-label	6	↓
(Wolkowitz et al., 1999)	22 TDM	DHEA (até 90 mg/dia)	RCT	4	↓
(Bloch et al., 1999)	17 distímia	DHEA (até 450 mg/dia)	Cross-over RCT	6	↓
(Schmidt et al., 2005)	46 TDM	DHEA (até 450 mg/dia)	Cross-over RCT	6	↓
(Rabkin et al., 2006)	145 pacientes com HIV e com depressão ou distímia	DHEA (até 400 mg/dia)	RCT	8	↓
(Kritz-Silverstein et al., 2008)	115 idosos saudáveis	DHEA (até 50 mg/dia)	RCT	52	→
Mulheres somente					
(Collomp et al., 2018)	10 mulheres atletas	DHEA (até 100 mg/dia)	RCT	4	→

Legenda: DHEA – Desidroepiandrosterona; DHEA(S) – Desidroepiandrosterona sulfato; HIV – vírus da imunodeficiência humana; RCT - estudo clínico randomizado; TDM – transtorno depressivo maior. As setas representam aumento, diminuição ou nenhuma alteração dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) dos sintomas da depressão em pacientes deprimidos em comparação com controle de grupo controle/saudável.

Os estudos apresentam uma vasta variação na concentração de DHEA utilizada como opção terapêutica dos sintomas depressivos. Evidências apontam para pacientes em uso de DHEA (de 30 a 90 mg/dia, 4 semanas) com uma melhora dos sintomas depressivos (Wolkowitz et al., 1997). Realizou-se também uma abordagem em 2 etapas com os pacientes que fossem resistentes ao tratamento. Primeiro, administrou-se o equivalente a 60 mg/dia de DHEA(S) durante 4 meses. Segundo, aumentou-se a dose de DHEA para 90 mg/dia durante outros 2 meses. Ao fim dos 6 meses de tratamento, tanto a performance da memória quanto a classificação da depressão estavam melhores, de forma tal que esta melhora estava correlacionada com o aumento dos níveis de DHEA e DHEA(S). Resultados similares foram reproduzidos em outros estudos pelo mesmo grupo, no qual expandiu-se o grupo amostral e conduziu-se um estudo clínico duplo cego placebo-controle com a administração de DHEA em pacientes com depressão (Wolkowitz et al., 1999). É possível que exista a relação em formato de U do efeito-tratamento, como demonstrado em estudos em animais, nos quais o DHEA apenas resultou em melhora na retenção de memória e na sobrevivência neuronal em concentrações intermediárias (Samardzic et al., 2017). Cabe ressaltar que a maioria dos pacientes não estava livre de qualquer uso de medicação, o que pode ter contribuído para os resultados.

Os efeitos positivos de DHEA (90 mg/dia durante 3 semanas, seguido de 450 mg/dia durante 3 semanas) como uma opção de monoterapia foi avaliado em paciente com depressão crônica. Neste estudo, a introdução do DHEA resultou na melhora dos sintomas depressivos (Bloch et al., 1999), acompanhada de aumento nos níveis de DHEA e DHEA(S). Um resultado mais robusto desse grupo de pesquisa foi posteriormente publicado (Schmidt et al., 2005), em estudo no qual utilizou-se o mesmo modelo de tratamento, sendo enfatizado pelos autores os benefícios do uso de DHEA como uma opção de monoterapia para melhora dos sintomas depressivos. Ademais, em pacientes com depressão e com HIV, o tratamento com DHEA (de 100 a 400

mg/dia durante 8 semanas) também reduziu a sintomatologia da depressão (Rabkin et al., 2006).

2.2.6 DHEA e depressão - potenciais mecanismos de ação

Classicamente, os efeitos de DHEA e DHEA(S) estão associados a suas conversões em andrógenos ou estrógenos em tecidos específicos, uma vez que esses hormônios tem uma maior afinidade aos receptores nucleares do que o DHEA (Prough et al., 2016). Todavia, evidências que sugerem uma função protetora do DHEA e/ou DHEA(S) circulante prevenindo o desenvolvimento da depressão levaram à investigação dos possíveis mecanismos de ação nesta relação, incluindo aqueles que exploram a síntese e ações dos níveis de DHEA no sistema nervoso central (revisto por Souza-Teodoro et al., 2022).

Evidências mais recentes têm demonstrado que o DHEA(S) pode ativar diretamente os receptores acoplados a proteína-G. A título de exemplificação, o DHEA(S) modula a expressão das zonas de oclusão (do inglês, *tight-junctions*) na barreira hematoencefálica (Papadopoulos e Scheiner-Bobis, 2017).

Funções relevantes estão associadas ao DHEA e/ou DHEA(S) no sistema nervoso central e em doenças psiquiátricas. Estudos revelam que o DHEA e/ou DHEA(S) melhoram a eficiência da sinapse (Moriguchi et al., 2013), aumenta a sobrevivência e diferenciação neuronal (Bologna et al., 1987) possui um papel neuroprotetor contra o estresse-oxidativo (Bastianetto et al., 1999), e desempenha uma atividade neurogênica e neurotrófica (Moriguchi et al., 2013; Sakr et al., 2014). Ademais, tais hormônios interagem direta e indiretamente com o circuito neuronal.

2.2.6.1 Sistemas gabaérgicos e serotoninérgicos

A via de sinalização do ácido gama-aminobutírico (GABA) está relacionado ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas tal como ansiedade, depressão, e respostas associadas ao estresse através do exercício da atividade inibitória neuronal (Kalueff e Nutt, 2007; Luscher et al., 2011), e receptores GABA tem sua sinalização afetada por DHEA. Por exemplo, demonstrou-se em modelos animais que o tratamento com DHEA diminuiu o comportamento do tipo depressivo em teste de natação forçada e imobilidade devido ao efeito inibitório de DHEA nos receptores GABA (Genud et al., 2009). A função neuroprotetora do DHEA(S) foi observada em um modelo isquêmico de privação de leve a moderado de oxigênio-glicose. Este efeito protetivo foi inibido pelo agonista de GABAA, pentobarbital, e também pelo antagonista de GABAA, picrotoxina (Kaasik et al., 2003), enfatizando a relação cruzada dessa sinalização. Recentemente, demonstrou-se que DHEA(S) inibe os efeitos de GABAA por meio da estabilização dos receptores em um estado não condutivo (Pierce et al., 2022).

Outra via de sinalização pelo qual o DHEA pode ter efeitos neuromoduladores envolve a via de sinalização serotoninérgica. O desequilíbrio do sistema serotoninérgico é uma das vias melhores estabelecidas no que tange doenças psiquiátricas como a depressão (Albert et al., 2012). DHEA e DHEA(S) diminui a resposta inibitória de receptores GABAA sobre neurônios ricos em serotonina no núcleo dorsal da rafe (Gartside et al., 2010). Este efeito indica que o DHEA pode modular a transmissão serotoninérgica por meio da modulação de receptores GABA. Além do mais, o tratamento com uso de DHEA aumenta a conversão da serotonina no núcleo *accumbens* (Perez-Neri et al., 2008), e diminuiu a atividade da monoamina oxidase (Perez-Neri et al., 2009).

2.2.6.2 NMDA e receptores sigma

O DHEA também possui uma participação com a sobrevivência neuronal e na eficiência da sinapse e pode impactar a depressão por meio dessa modulação. O DHEA protege contra a neurotoxicidade induzida pela ativação de receptores N-metil-D-Aspártico (NMDA) em cultura de células neuronais do hipocampo (Kimonides et al., 1998). O DHEA(S) pode também aumentar a eficiência da sinapse por induzir transporte de íons de cálcio e aumentar a potencialização de longo prazo (Chen et al., 2006). O DHEA pode também aumentar a taxa de disparo dos receptores NMDA (Bergeron et al., 1996).

Foi demonstrado que os receptores sigma desempenham um papel antidepressivo e a ativação desses receptores pelo DHEA e/ou DHEA(S) é uma das funções mais consistentes desses hormônios como neuroesteróides. Em camundongos, estudos apontam para a participação de receptores intracelulares sigma não-opioides do tipo 1 no comportamento depressivo, e a interação com DHEA e/ou DHEA(S) melhora tal comportamento (Urani et al., 2001). Em um modelo animal para estudo da depressão usando camundongos bulbectomizados (olfativo), o tratamento crônico com DHEA aumenta a neurogênese, reduz o comportamento depressivo por meio da ativação de receptores intracelulares sigma não-opioides do tipo 1 (Moriguchi et al., 2013), e melhora a disfunção cognitiva (Moriguchi et al., 2011).

2.2.6.3 Sistema imune e inflamação

O DHEA(S) pode também exercer uma função neuroprotetora adicional na depressão através da diminuição da inflamação, outra via alterada em pacientes com depressão (Setiawan et al., 2015). Em astrócitos e microglia, o DHEA e/ou DHEA(S) reduz os níveis de TNF (do inglês, tumour necrosis factor) (Di Santo et al., 1996; Kipper-Galperin et al., 1999). O DHEA inibe a produção de interleucina (IL)-6 (Kipper-Galperin et

al., 1999), enquanto o tratamento com DHEA(S) reduz a transcrição de marcadores pró-inflamatórios tais como TNF e IL-1B em modelos animais (Maingat et al., 2013).

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é avaliar se alterações nos níveis de DHEA(S) estão causalmente associados à depressão e à melhora dos sintomas depressivos em resposta ao tratamento farmacológico.

3.2. Objetivos específicos

- Construção de variáveis instrumentais utilizando mutações genéticas associadas a regulação dos níveis de DHEA(S) a partir da identificação em Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS)
- Analisar as variáveis instrumentais à luz dos pressupostos da Randomização Mendeliana
- Avaliar as estimativas de causalidade entre as variáveis instrumentais individuais e conjuntas entre DHEA(S) e a depressão
- Avaliar as estimativas de causalidade entre as variáveis instrumentais individuais e conjuntas entre DHEA(S) e a melhora dos sintomas depressivos em resposta ao tratamento farmacológico

4.0 HIPÓTESES

- Pacientes com depressão apresentarão níveis diminuídos de DHEA(S), e que esta associação é causal
- A melhora dos sintomas depressivos estará positiva e causalmente associada aos níveis de DHEA(S)
- As variáveis instrumentais que estão associadas aos níveis de DHEA(S) não estarão associadas aos fenótipos de interesse a não ser pelo efeito direto sob o fator de exposição, preservando, assim, os pressupostos da Randomização Mendeliana

5.0 MÉTODOS

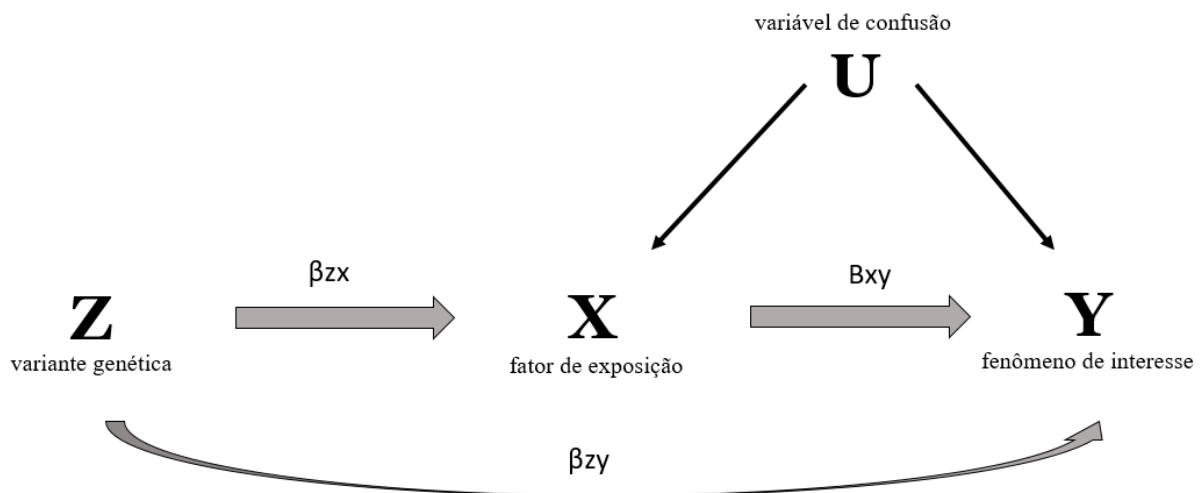
5.1 Randomização Mendeliana

A Randomização Mendeliana (RM) é uma aplicação biológica do conceito de variável instrumental (VI), referindo-se à segregação gênica independente, que é amplamente utilizado com o emprego de variantes genéticas como intermediários do desenvolvimento de um dado fenótipo ou doença (Bennett, 2010; Davey Smith & Ebrahim, 2003; Davies et al., 2018)

Uma VI se caracteriza por sua associação com um dado fator de risco, sem ser afetada por confundidores. O efeito sobre o fenômeno observado se dá exclusivamente via participação do próprio fator de risco (Imbens & Angrist, 1994). Desse modo, é realizada a estimativa de causalidade de um fator de exposição (X) sobre um dado fenômeno de interesse (Y) mediado a partir de uma ou mais variantes genéticas (Z), sem sofrer influência de variáveis de confusão (U) (Imbens & Angrist, 1994; Leeuw et al., 2021; Teumer, 2018). A figura 2 exemplifica a relação.

A RM é uma ferramenta que emprega um fator de risco putativo (a variante genética) assemelhando-a a um hipotético grupo de intervenção, e o comparando com o grupo “controle”, isto é, que não apresenta a variante genética em questão, permitindo estimar a causalidade e a magnitude das diferenças observadas quanto à molécula de interesse (Hemani et al., 2018).

Figura 2. Representação da estimativa de efeito (β , setas abertas) da variante genética (Z) sob o fator exposição X, e o fenômeno de interesse (Y). A variável de confusão (U, seta fechada) não afeta as variáveis X e Y



5.2 Pressupostos da Randomização Mendeliana

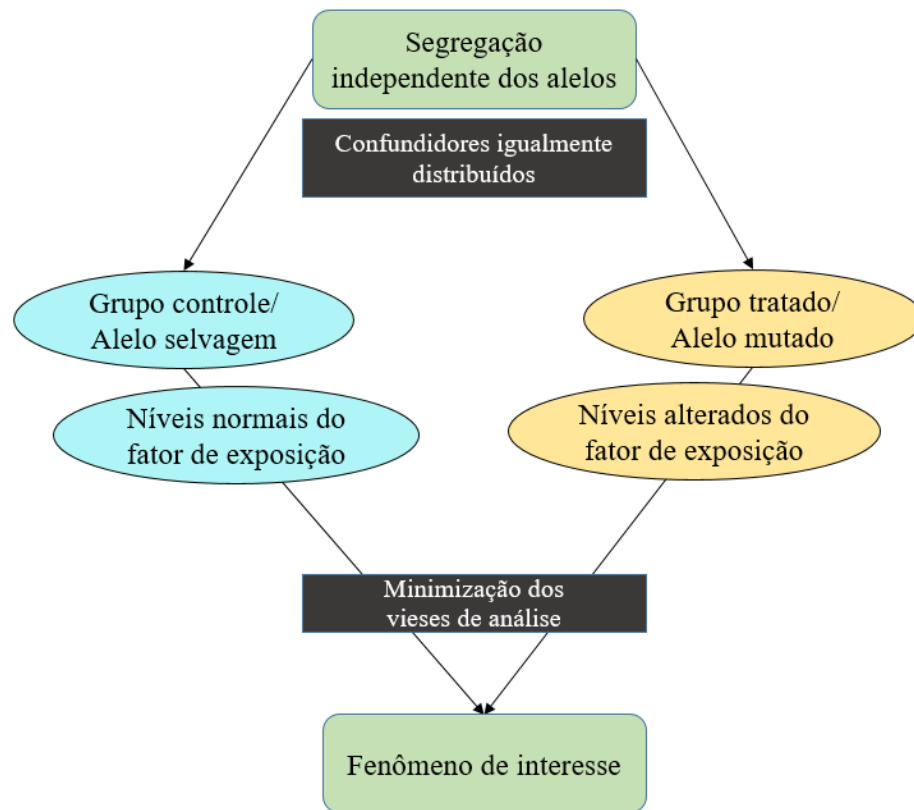
O emprego da RM é dependente de uma VI válida que se baseia primariamente em 3 assunções chave (Davies et al., 2018; Leeuw et al., 2021):

- Relevância da assunção – A variante genética deve estar associada com o fator de exposição.
- Independência da assunção – Fatores confundidores são considerados e não há indicativos de interferência na associação entre a variante genética e o fator de exposição

- c) Restrição de exclusão – A variante genética altera o fenômeno de interesse única e exclusivamente por seu efeito modulatório sobre o fator de exposição

A utilização de uma VI válida, que contempla as 3 assunções chave, faz com que não seja necessária a inclusão de outras covariáveis de análise, visto que as relações observadas serão independentes de traços como por exemplo, idade, sexo, e fatores socioculturais. Fundamentando-se nas leis de hereditariedade de Mendel, que garantem uma distribuição genética randômica, é esperado que os alelos de interesse de um indivíduo sejam isentos de potenciais associações com fatores de confusão, mas que estejam causalmente associados ao fator de exposição. Desse modo, a RM mimetiza um estudo clínico randomizado fazendo uso de polimorfismos presentes em uma amostragem populacional que alteram os níveis do fator de exposição (grupo tratado; alelo mutado), e que será analisado à luz de um grupo populacional no qual o referido polimorfismo está ausente (grupo controle; alelo selvagem), logo, com níveis normais do fator de exposição (Davies et al., 2018; Hemani et al., 2018). Essa abordagem, portanto, minimiza o efeito de possíveis vieses de análise (Figura 3).

Figura 3. Representação experimental da Randomização Mendeliana



5.3 RM – "Two Sample"

Para estimar se o papel do DHEA(S) pode ser causal para a depressão, foi utilizado o método da Randomização Mendeliana – “Two Sample”. Essa abordagem da RM assume que se duas amostras populacionais são consideradas como advindas de uma mesma população, então essas amostras e suas observações são intercambiáveis. Deste modo, o presente estudo utilizou bancos de dados independentes, de modo que a associação variante-fator de exposição foi estimada a partir de um banco de dados, enquanto a associação variante-fenômeno de interesse foi obtida por meio de um segundo banco de dados. A utilização desses bancos de dados levou em consideração os princípios chave da RM aplicados nesse contexto (Burgess et al., 2020; Davies et al., 2018) de modo que:

- a) Relevância da assunção – As variantes genéticas estão associadas ao fator de exposição ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) em Estudos de Associação Genômica Amplo (GWAS)
- b) Independência da assunção – As associações de GWAS foram consideradas em relação a características de base
- c) Restrição de exclusão – Não há evidências que apontem uma relação direta entre a variante genética e o efeito (depressão) analisado, que não por meio do fator de exposição (DHEA(S))

5.4 Construção da Variável Instrumental

Para avaliar a natureza da relação e a direção entre o DHEA(S) e a depressão, foi investigado e identificado na literatura o maior GWAS demonstrando SNPs com nível de associação genômica em relação aos níveis de DHEA(S) circulantes. Essas SNPs/VIs foram analisadas individualmente e em conjunto.

5.5 Banco de dados de exposição

Foram identificadas 8 variantes genéticas previamente associadas em GWAS aos níveis de DHEA(S) (APÊNDICE A), compondo o banco de dados de exposição. Esses estudos foram conduzidos e publicados em uma avaliação que contou com 14.846 indivíduos (Zhae et al., 2011). Esse banco de dados reuniu a coleção de dados de 7 outros banco de dados (TwinsUK, n= 4,906; Framingham Heart Study, n= 3,18; SHIP, n= 1,832; Rotterdam Study, n = 1,597; InCHIANTI, n= 1,182; Health ABC; n= 1,222, e GOOD, n =924).

As amostras de sêrum para dosagem de DHEA(S) foram obtidas pela manhã, independentemente de jejum ou não, e avaliadas por imunoenensaio ou

cromatografia líquida com espectrometria de massa. Como a distribuição de DHEA(S) na população é assimétrica, os valores de concentração do hormônio foram transformados para apresentação logarítmica para as análises posteriores.

O genótipo da população foi obtido por meio das plataformas Illumina (HumanHap 317k, 550k, 610k, 1M-Duo BeadChip) e Affymetrix (array 500K, 6.0). O estudo identificou 8 genes que estão independentemente associados aos níveis de DHEA(S), e que possivelmente estão relacionados ao processo de envelhecimento.

5.6 Bancos de dados de efeito: depressão (*UKBiobank*)

Para avaliar as associações genéticas com a depressão, usamos dados do *UKBiobank* e *Psychiatric Genomic Consortium* (excluindo dados do banco *23andMe*). Essas coortes compreendem cerca de 500.000 participantes com idades entre 40 e 69 anos no início do estudo, recrutados entre 2006 e 2010 em 22 centros de avaliação em todo o Reino Unido. Houve acompanhamento das condições de saúde desde a data de recrutamento até 17 de fevereiro de 2016, ou a data de óbito (Sudlow et al., 2015). O conjunto de dados completo inclui genotipagem completa de todos os participantes, resultados de exames clínicos, ensaios de amostras biológicas, informações detalhadas sobre comportamento de saúde (auto relato) e é complementado pela ligação com registros eletrônicos de saúde, como dados de internação hospitalar, mortalidade dados e registros sobre câncer. A aprovação de ética e pesquisa foi processada pelo UK Biobank e pelo banco de tecidos de pesquisa da *Human Tissue Authority*. Um conselho de ética e governança independente supervisiona a adesão dos pacientes e fornece aconselhamento sobre os interesses dos participantes da pesquisa e do público em geral em relação ao UK Biobank. A depressão foi definida por meio das respostas dos participantes a "você já consultou um clínico geral para nervos, ansiedade, tensão ou depressão?" ou "você já consultou um psiquiatra para nervos, ansiedade, tensão ou depressão?", que combinados incluíram 329.433

indivíduos saudáveis e 170.756 pacientes com depressão (Howard et al., 2019).

5.7 Banco de dados de efeito: melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Para avaliar as associações genéticas e a resposta aos antidepressivos, foram utilizados dados de GWAS de Pain et al. (2022). Seu estudo analisou 13 coortes, das quais 10 são de ascendência europeia e 3 de ascendência do Leste Asiático (excluídas da análise de acordo com o pressuposto da RM de que a população entre os bancos de dados deve ser intercambiável). Todos os participantes assinaram termo de consentimento para utilização de dados farmacogenômicos. No total, 5.218 pacientes diagnosticados com depressão foram avaliados quanto aos seus sintomas depressivos antes e após o início do tratamento farmacológico. O GWAS foi processado usando o método RICOPILI. Não houve padronização ou diferenciação relacionada à duração do tratamento (mínimo de pelo menos 4 semanas e máximo de 12 semanas), classe de drogas ou quanto ao desenho do estudo. Os instrumentos de avaliação de escores de sintomas depressivos foram: “Escala de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS)”, “*Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)*”, “Inventário de Beck” e a “Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton” versões de 17 e de 21 itens. Todas as análises incluíram covariáveis dos primeiros 20 principais componentes da estrutura populacional, idade e sexo. Análises de remissão incluíram os escores de sintomas da linha de base como uma covariável, para controlar gravidade da depressão. A melhora em função do tratamento com antidepressivos foi calculada como $100 * (\text{escore inicial} - \text{escore final}) / \text{escore inicial}$. Assim, um maior percentual implica uma melhor resposta ao tratamento e uma porcentagem negativa implica que o escore de sintomas do paciente piorou durante o tratamento. A porcentagem de melhora foi padronizada com escore Z dentro de cada coorte.

5.8 Análise estatística

Para a avaliação individual das Vis, foram utilizados os coeficientes de *Wald ratio*. Para avaliar o efeito combinado de todos as VIs os coeficientes de *Wald ratio* foram meta-analisados usando o método variância inversa ponderada (VIP). Para a robustez e sensibilidade dos resultados, também foram utilizados os seguintes métodos de análise: teste de probabilidade máxima, teste de heterogeneidade (teste Q de Cochran) e pleiotropia, teste *leave-one-out*, RM Egger, mediana e moda ponderadas.

Os dados foram avaliados usando o software R versão 3.6.0 (2019-04-26) - "Planting of a Tree" e o pacote TwoSampleMR R (fonte: <https://mrcieu.github.io/TwoSampleMR>). Este pacote combina 3 componentes: gerenciamento, harmonização e estatísticas de rotina para avaliar os prováveis efeitos causais entre os fatores de exposição e conjuntos de dados de associados ao fenótipo de interesse. Considerou-se significância estatística os resultados com $p \leq 0,05$.

6.0 RESULTADOS

6.1 Preparação dos bancos de dados de exposição

O presente estudo teve como principal objetivo avaliar se alterações nos DHEA(S) estão causalmente associadas à depressão e à melhora dos sintomas depressivos. Para tanto, foi utilizada a técnica da RM *Two-sample*, que permite a utilização de estatísticas resumidas populacionais. Mutações associadas aos níveis de DHEA(S) previamente identificadas (APÊNDICE A; Zhai et al., 2011) foram utilizadas como VIs, configurando o banco de dados de exposição. Esses dados foram analisados à luz do banco de dados de exposição em relação aos fenótipos de interesse. Todas as 5 SNPs foram identificadas em ambos os bancos de dados de exposição, e nenhuma *proxy* genética precisou ser utilizada. A harmonização foi realizada (APÊNDICE B – depressão; APÊNDICE C – resposta ao tratamento com antidepressivos) e um teste de agregação subsequente levou à remoção do SNP rs2185570 devido ao desequilíbrio de ligação.

6.2 Resultados do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a depressão

As VIs de DHEA(S) foram analisadas de forma individual e combinada (VIP) com relação à depressão (Tabela 5). Não foi identificada significância estática nessa análise. Embora seja improvável que todos os pressupostos da RM sejam passíveis de testes empíricos (Sekula et al., 2016), a utilização de vários métodos da RM permite que os pontos fortes e fracos de cada método complementem a interpretação dos resultados, uma vez que cada método difere em padrões de suposições de violação (Hemani et al., 2018; Burgess et al., 2020; Lee, 2020), aumentando a robustez e a confiança da análise. Desse modo, foi utilizado o teste de probabilidade máxima para avaliar possíveis violações do segundo (ausência de confundidores) e terceiro pressupostos (efeito mediado apenas pelo fator de exposição) da

RM. Esse teste corroborou a ausência de significância estatística (Tabela 6) na relação supracitada.

Tabela 5. Estimativas individuais e combinadas da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

SNPs/Métodos	OR (95% CI)		p
rs11761528/Wald ratio	1.085	(0.988, 1.193)	0.089
rs2497306//Wald ratio	1.043	(0.845, 1.288)	0.693
rs2637125//Wald ratio	0.911	(0.801, 1.036)	0.155
rs7181230//Wald ratio	1.039	(0.871, 1.239)	0.673
VIP	1.025	(0.944, 1.114)	0.552

Também não foram identificadas interferências de heterogeneidade e pleiotropia (Tabela 7) nos testes de sensibilidade, incluindo métodos conjuntos que realizam correção por pleiotropia (Tabela 8). Além disso, nenhuma VI foi estatisticamente identificada como *outlier* (Tabela 9).

Tabela 6. Teste de probabilidade máxima da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

SNPs	OR (95% CI)		p
rs11761528	1.085	(0.988, 1.193)	0.089
rs2497306	1.043	(0.845, 1.288)	0.693
rs2637125	0.911	(0.801, 1.036)	0.155
rs7181230	1.039	(0.871, 1.239)	0.673
Probabilidade máxima	1.026	(0.959, 1.097)	0.454

Tabela 7. Teste de sensibilidade da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Métodos		p	
Heterogeneidade		Q	Q_df
	MR Egger	4.509	2
	V	4.702	3
Pleiotropia		Beta	SE
	Egger intercept	-0.002	0.008

Tabela 8. Avaliação de métodos de correção por pleiotropia da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

Métodos	OR (95% CI)	p
MR Egger	1.053 (0.861, 1.287)	0.667
Mediana ponderada	1.050 (0.965, 1.142)	0.260
Moda ponderada	1.080 (0.985, 1.185)	0.201

Tabela 9. Análise *leave-one-out* da RM sob os níveis de DHEA(S) associados a depressão

SNPs	OR (95% CI)	p
rs11761528	0.970 (0.884, 1.065)	0.526
rs2497306	1.024 (0.920, 1.139)	0.669
rs2637125	1.070 (0.991, 1.157)	0.084
rs7181230	1.023 (0.917, 1.142)	0.680
<i>Leave-one-out</i>	1.025 (0.944, 1.114)	0.552

Desse modo, os dados sugerem que não há probabilidade de causalidade entre níveis diminuídos de DHEA(S) e depressão na população do estudo *UKBiobank*.

6.3 Resultados do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Os resultados de VIs individuais mostraram uma associação positiva para SNP rs11761528 ($0,639 \pm 0,228$ com $p = 0,005$) e uma associação negativa em relação ao SNP rs2497306 ($-0,997 \pm 0,505$; $p = 0,048$) entre os níveis de DHEA(S) e melhora dos sintomas depressivos. Outras VIs individuais e de efeito combinado (VIP) falharam em mostrar uma associação (Tabela 10, Figura 4).

Tabela 10. Estimativas individuais e combinadas da RM sob os níveis de DHEA(S) associadas a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

SNPs/Métodos	Beta^a ± ep	p
rs11761528/Wald ratio	0.639 ± 0.228	0.005
rs2497306/ Wald ratio	-0.997 ± 0.505	0.048
rs2637125/ Wald ratio	0.333 ± 0.318	0.294
rs7181230/ Wald ratio	-0.258 ± 0.428	0.547
VIP	0.267 ± 0.301	0.376

a – alterações no log DHEA(S) $\mu\text{mol/L}$ sob a melhora de sintomas depressivos; ep – erro padrão; VIP– variância inversa ponderada

Esses resultados foram corroborados pelo teste de probabilidade máxima (Tabela 11), que estima a causalidade por meio da maximização direta da probabilidade entre SNPs de exposição e efeito, assumindo que há uma relação linear exposição-resultado (Pierce e Burgess, 2013). A SNP rs11761528 está positivamente associada ($0,639 \pm 0,228$, com $p = 0,005$) aos níveis de DHEA(S) e a melhora dos sintomas depressivos, enquanto o SNP rs2497306 ($-0,997 \pm 0,505$, com $p = 0,048$) mostrou uma associação negativa (Tabela 11).

Tabela 11. Teste de probabilidade máxima da RM sob os níveis de DHEA(S) associado a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

SNPs	Beta ^a ± ep	p
rs11761528	0.639 ± 0.228	0.005
rs2497306	-0.997 ± 0.505	0.048
rs2637125	0.333 ± 0.318	0.294
rs7181230	-0.258 ± 0.428	0.547
Probabilidade máxima	0.267 ± 0.301	0.376

a – alterações no log DHEA(S) µmol/L sob a melhora de sintomas depressivos; ep – erro padrão; VIP– variância inversa ponderada

Os resultados da avaliação de heterogeneidade mostraram-se estatisticamente significativos na avaliação da VIP, enquanto a avaliação de pleiotropia horizontal foi marginalmente significativa (Tabela 12). Para identificar a fonte do efeito pleitrópico, foi realizado o teste *leave-one-out* (Tabela 13), que demonstrou uma significância marginal para a SNP rs2497306 ($0,410 \pm 0,505$, com $p = 0,069$), sugerindo que o efeito dessa mutação pode possivelmente enviesar resultados da VIP, uma vez que esta abordagem não assume correção por pleiotropia (Davies et al., 2018).

Tabela 12. Teste de sensibilidade da RM sob os níveis de DHEA(S) associado a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Métodos		p		
Heterogeneidade		Q	Q_df	
	MR Egger	0.313	2	0.855
	VIP	10.481	3	0.015
Pleiotropia		Beta	SE	
	Egger intercept	-0.079	0.025	0.086

Considerando que a SNP rs2497306 pode estar influenciando os resultados devido à pleiotropia horizontal, foram usados métodos de mediana ponderada, modo ponderado e MR Egger (Tabela 14), que são avaliações robustas que respondem pela pleiotropia (Davies et al., 2018). A mediana ponderada permite a estimativa do efeito causal considerando que até 50% das VIs possam ser inválidas (Lee, 2020). A avaliação da mediana ponderada apresentou e significância estatística ($0,442 \pm 0,206$, com $p = 0,032$). A moda ponderada agrupa a contribuição de SNP devido a semelhanças no efeito de variância inversa de VIs (Hemani et al., 2018) enquanto a RM Egger considera que VIs podem ter efeitos pleiotrópicos se sua magnitude for independente do tamanho dos efeitos da(s) VI(s) com

relação ao fator de exposição (Hemani et al., 2018; Lee, 2020). Ambas moda ponderada e RM Egger apresentaram significância marginal ($p = 0,080$ e $p = 0,070$, respectivamente).

Tabela 13. Análise *leave-one-out* da RM sob os níveis de DHEA(S) associada a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

SNPs	Beta ^a ± SE	p
rs11761528	-0.105 ± 0.228	0.775
rs2497306	0.410 ± 0.505	0.069
rs2637125	0.244 ± 0.318	0.568
rs7181230	0.353 ± 0.428	0.331
<i>Leave-one-out</i>	0.267 ± 0.301	0.376

a – alterações no log DHEA(S) $\mu\text{mol/L}$ sob a melhora de sintomas depressivos; ep – erro padrão;

Tabela 14. Avaliação de métodos de correção por pleitropia da RM sob os níveis de DHEA(S) associada a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

Metódos	Beta^a ± ep	p
Mediana ponderada	0.442 ± 0.206	0.032
Moda ponderada	0.499 ± 0.192	0.080
MR Egger	1.161 ± 0.324	0.070

a – alterações no log DHEA(S) $\mu\text{mol/L}$ sob a melhora de sintomas depressivos; ep – erro padrão;

7.0 DISCUSSÃO

A relação entre DHEA e/ou DHEA(S) e doenças psiquiátricas – em especial a depressão – vem sendo extensivamente explorada na literatura, mas ainda há lacunas quanto a demonstrações de causalidade nessa relação. Até onde nos concerne, este é o primeiro trabalho que realizou uma investigação acerca da causalidade entre alterações nos níveis fisiológicos de DHEA(S) e a depressão, além de também avaliar se a melhora dos sintomas depressivos em resposta ao tratamento farmacológico exhibe relação de causalidade com os níveis de DHEA(S).

7.1 Discussão do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a depressão

A associação entre DHEA e/ou DHEA(S) e depressão tem sido extensivamente investigada na literatura por pelo menos 30 anos, e as demonstrações mais robustas apontavam para uma relação inversa entre os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) e desenvolvimento de sintomas depressivos transversal e longitudinalmente (Souza-Teodoro et al., 2015), e que se correlacionam inclusive com a depressão recorrente (Mocking et al., 2015), suscitando uma possível relação de causalidade. Apesar de resultados conflitantes, o maior conjunto de informações de estudos observacionais, meta-análises e estudos intervencionais reiteram esses dados (revisto por Souza-Teodoro et al., 2022), o que sugere o DHEA e/ou DHEA(S) como um potencial biomarcador importante para o entendimento da depressão. No entanto, utilizando a RM *Two-sample*, essa hipótese não foi confirmada, não sendo observada relação de causalidade entre alterações nos níveis de DHEA(S) e a depressão utilizando a população do *UKBiobank*. Se os níveis alterados deste esteroide devem ser interpretados como traço vinculado a patologia e não um fator de sua etiologia, no entanto, carece de maiores investigações.

Os resultados apresentados foram baseados em VIs construídas a partir de dados de GWAS que, à exceção da SNP rs2637125, localizada no gene *SULT2A1*, possuem pouca ou nenhuma relação conhecida com os níveis de DHEA(S). Testes de causalidade envolvendo mutações de função biológica ligadas ao metabolismo dos hormônios andrógenos podem esclarecer sua relação com a depressão.

Além disso, autores sugerem que a utilização da razão cortisol/DHEA(S) é uma medida mais consistente para o entendimento de doenças psiquiátricas, visto que esses hormônios apresentam funções inversas (Butcher et al., 2005; Gallagher e Young, 2002). De fato, em pacientes com depressão unipolar e sem tratamento, os níveis de cortisol e tampouco os níveis de DHEA avaliados isoladamente estiveram associados à depressão, enquanto que a razão cortisol/DHEA estava significativamente maior entre aqueles pacientes com depressão (Young et al., 2002). Com relação aos pacientes diagnosticados com depressão e com tratamento vigente, a razão cortisol/DHEA estava maior entre os pacientes em remissão quando comparados com indivíduos saudáveis (Michael et al., 2000). Já em pacientes adolescentes com depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), a razão DHEA(S)/cortisol foi capaz de prever a resposta terapêutica (Dessensibilização e Reprocessamento através dos Movimentos Oculares (EMDR)) (Usta et al., 2018), e uma razão cortisol/DHEA mais elevada em crianças e adolescentes (entre 8 e 16 anos) prediz a existência do quadro de depressão persistente em até 36 semanas, enquanto que esse parâmetro não seria capaz de tal predição quando esses hormônios são avaliados isoladamente (Goodyer et al., 1998). Ademais, a razão cortisol/DHEA(S) é um parâmetro preditor em até 10 anos de recorrência (Mocking et al., 2015). Outros estudos corroboram com esse resultado que a depressão esteja associada com uma razão mais elevada de cortisol/DHEA (Kahl et al., 2006; Osran et al., 1993).

Estudos demonstraram que o DHEA protege células do hipocampo contra neurotoxicidade induzida pelo cortisol (Kimonides et al., 1999). Um achado similar foi observado na neurotoxicidade induzida por glutamato, no qual a função protetiva do DHEA foi sugerida como vinculada a inibição em níveis nucleares de receptores glicocorticóides (Cardounel et al., 1999). A administração do DHEA é também capaz de reverter o aumento da expressão de receptores glicocorticóides induzidas pelo estresse e apresenta atividade antiestresse quando o tratamento com DHEA inibe a translocação da proteína quinase do tipo 3, que é ativada por estresse (Hu et al., 2000; Kimonides et al., 1999).

Estudos observaram que os níveis de DHEA podem aumentar agudamente em resposta ao estímulo do estresse, mas retornam aos níveis basais em indivíduos saudáveis após a recuperação do estresse (Lennartsson et al., 2012; Lenartsson, 2013). Tais níveis aumentados de cortisol e baixos de DHEA(S) contribuem para respostas mal adaptadas ao estresse em diversos sistemas biológicos – nomeados cargas alostáticas – e oferecem riscos como doenças cardiovasculares e psiquiátricas (Maninger et al., 2009; McEwen e Gianaros; 2011). Adultos expostos ao estresse prolongado ou ao burnout (cl clinicamente diagnosticado) apresentou atenuados níveis de DHEA(S) e alta razão cortisol/DHEA(S), sugerindo que sob estresse crônico, a esteroidogênese sofre um desvio a favor da síntese de cortisol e diminuição de DHEA e/ou DHEA(S) (Kamin e Kertes, 2017).

Assim, uma vez que razão cortisol/DHEA fornece uma informação mais robusta do que as medidas desses hormônios avaliadas isoladamente (Kamin e Kertes, 2017; Phillips et al., 2010; Sollberger e Ehlert, 2016), sugere-se que uma próxima etapa inclua VIs construídas associadas ao cortisol/DHEA.

7.2 Discussão do estudo de estimativa de causalidade entre DHEA(S) e a melhoras dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

A literatura acerca da utilização de antidepressivos e DHEA e/ou DHEA(S) traz dados de que antidepressivos alteram os níveis dos hormônios andrógenos, e suscita que diferentes classes de antidepressivos podem exercer efeitos sob o nível desses hormônios. Além disso, não há clareza se as alterações produzidas pelos antidepressivos precedem a melhora dos sintomas, ou se são uma decorrência da melhora (revisto por Souza-Teodoro et al., 2022). Neste trabalho, os resultados de VIs individuais mostraram que a mutação rs11761528 está causalmente associada a melhora em porcentagem dos sintomas de depressão para cada 0,639 alterações no log de DHEA(S) umol/L no soro por cópia do alelo de risco. Por outro lado, a mutação rs2497306 apresentou relação causal inversa para cada alteração de -0,997 no log de DHEA(S) umol/L em relação aos sintomas depressivos em porcentagem.

A SNP rs11761528 está localizado no gene *ZKSCAN5*, que codifica uma proteína dedo de zinco da família Kruppel. Em Zhai et al. (2011), a mutação rs11761528 foi responsável pelo efeito mais forte nos níveis de DHEA(S), respondendo por aproximadamente 1% da variação. Com base nos dados apresentados no estudo atual, sugere-se que mesmo pequenas variações relacionadas aos níveis de DHEA(S) podem ser relevantes para a depressão. Dados demonstraram que os pacientes em remissão mostraram que níveis mais baixos de DHEA(S) estão associados à recorrência (Mocking et al. 2015).

Até o momento, não há efeito biológico direto considerável, se houver algum, do gene *ZKSCAN5* modulando os níveis de DHEA e/ou DHEA(S). No entanto, estudos demonstraram que SNPs neste gene, como rs10278040 e rs34670419, modulam tanto o DHEA(S) quanto a razão cortisol/DHEA(S) (Wood et al., 2013; Pott et al., 2019; Golovchenko et al., 2022). No entanto,

mutações gênicas como a rs148982377, que estão associadas a expressão de outras proteínas dedo de zinco, localização no promotor da enzima CYP3A7, que participa da metabolização de DHEA e/ou DHEA(S). E foi demonstrado que a mutação CYP3A7*1 está associada a uma diminuição de até 50% dos níveis de DHEA(S) (Smit et al., 2005; Ruth et al., 2016).

O gene HHEX, no qual está localizado a mutação rs2497307, tem sido associado ao diabetes tipo 2. Este gene codifica um fator de transcrição envolvido no desenvolvimento do pâncreas através da sinalização Wnt (Bort et al., 2004, Hunter et al., 2007). Além disso, estudos GWAS mostraram que mutações em HHEX estão associadas à função das células das ilhotas, mantendo o fenótipo diferenciado da célula δ , regulação parácrina da atividade das células β e defeitos na secreção de insulina (Perry et al., 2008; Zhang et al., 2014). A relação entre diabetes e depressão é complexa e representam um fator de risco bidirecional um para o outro. Caminhos compartilhados entre essas duas condições incluem baixo peso ao nascer, eventos adversos na infância, estilo de vida e obesidade (Sartorius, 2018). Além disso, o uso de insulina reduz o DHEA e o DHEA(S) por meio do aumento da depuração metabólica, enquanto a administração de DHEA aumenta a sensibilidade à insulina (Nestler et al., 1994; Bates et al., 1995; Lavalley et al., 1997). Portanto, as mutações no HHEX podem de fato explicar os efeitos pleiotrópicos em relação ao diabetes-depressão. Embora nossos testes diretos para pleiotropia tenham sido marginalmente significativos, os testes de robustez que contabilizam a pleiotropia mostraram uma associação significativa com a mediana ponderada e resultados marginalmente significativos na mesma direção com o modo ponderado e MR Egger. O uso de vários métodos de RM permite que os pontos fortes e fracos de cada método complementem a interpretação dos resultados, uma vez que cada método difere em padrões de suposições de violação (Hemani et al., 2018; Burgess et al., 2020; Lee, 2020). Além disso, VIP apresentou significância estatística para heterogeneidade, o que indica

que múltiplas variações genéticas podem estar levando à depressão, enfatizando a pluralidade de causas e sintomas relacionados ao transtorno.

A SNP rs2637125, localizada no gene que codifica a enzima sulfotransferase 2A1 (SULT2A1, E.C. 2.8.2.2) e que promove uma sulfatação de DHEA em DHEA(S) (Rainey et al. 2002). Foi demonstrado que esse polimorfismo diminui os níveis de DHEA(S) sem alterar a proporção DHEA/DHEA(S) (Haring et al. 2013). Portanto, embora os níveis circulantes de DHEA(S) sejam diminuídos por essa mutação, os níveis da forma ativa do hormônio (DHEA) podem não ser afetados. O gene BMF, que codifica a proteína do fator modificador Bcl-2, também tem influência biológica conhecida limitada nos níveis de DHEA e/ou DHEA(S), além de sua associação com processos de envelhecimento e regulador da apoptose (Zhai et al., 2011; Puthalakath et al., 2001).

7.3 Aspectos gerais

A partir dos resultados aqui apresentados abrem-se novas perspectivas para investigações futuras. O tratamento com antidepressivos modula diferentemente os níveis de DHEA(S). Estudos de múltiplos grupos mostraram resultados diferentes entre as classes de antidepressivos, e também com relação a moléculas da mesma classe (Souza-Teodoro et al., 2022). Maiores estudos acerca de como os diferentes mecanismos de ação influenciam os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) serão importantes para o entendimento dessa relação. Além disso, é importante considerar o comportamento dos níveis desses andrógenos com relação a efetividade do tratamento, avaliando remissão ou de melhora dos sintomas.

Nossos resultados foram obtidos em diferentes bases de dados. Seria importante que ambas as variáveis – depressão e resposta ao tratamento – estivessem no mesmo banco de dados de efeito. Ademais, a demonstração de efeito pleiotrópico de mutações associadas a diabetes também sugere que que futuras pesquisas se beneficiariam de realizar controle baseado na

presença ou não de diabetes e da utilização de insulina ou análogos, visto que esses compostos podem influenciar os níveis de DHEA e/ou DHEA(S).

7.4 Limitações

Este estudo tem pontos fortes e limitações. Foram utilizados os maiores GWAS de coortes representativas compreendendo informações de DHEA(S), depressão e melhora dos sintomas depressivos em resposta ao tratamento farmacológico. A RM é um método amplamente utilizado para superar desafios relacionados a fatores de confusão, e pequenas variações nos níveis de DHEA(S) induzidas por rs10278040 estiveram fortemente associadas de forma causal à melhoras dos sintomas depressivos, sugerindo um papel importante para esse hormônio. Por outro lado, nosso estudo se beneficiaria de conjuntos de dados maiores para aumentar o poder de análise, o que poderia validar o possível papel sugerido da pleiotropia na análise. O entendimento do comportamento do DHEA(S) em função das do tratamento farmacológico seria maior caso os estudos fossem controlados por classe de drogas, duração do tratamento e desenho experimental. Isso permitiria uma estratificação mais clara dos fenômenos derivados da intervenção com antidepressivos. Pretendeu-se também uma possível exploração da relação cortisol/DHEA usando RM. Porém, até onde sabemos, não há um conjunto de dados disponível que abranja os requisitos mínimos que possam ser utilizados para a montagem de uma VI. O mesmo foi determinante para a não elaboração de uma VI baseada na biologia do DHEA, na qual os genes têm relevante função conhecida associada aos níveis de DHEA e/ou DHEA(S).

8.0 CONCLUSÃO

Os dados apresentados nesse trabalho reafirmam que os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) são relevantes para o entendimento da depressão e o sucesso do tratamento farmacológico. Desse modo, avaliar os níveis de DHEA e/ou DHEA(S) em diferentes momentos do curso da depressão pode ser benéfico tanto em relação ao entendimento de estado clínico do paciente como na escolha de um tratamento mais personalizado. Além disso, as evidências dessa investigação suportam a hipótese de que a normalização dos níveis de DHEA e/ou DHEA(S) pode ser um acesso importante na escolha da melhor estratégia de tratamento. No entanto, mais estudos intervencionais, com desenhos experimentais mais padronizados podem levar a entender a extensão do grupo de pacientes que se beneficiaria de receber DHEA exógeno.

Em relação ao levantamento de hipóteses da presente tese, concluiu-se também que:

- Não foi confirmada a hipótese de que níveis diminuídos de DHEA(S) estão associados a depressão
- Confirmou-se que a hipótese de que a melhora dos sintomas depressivos está associada positiva e causalmente a níveis mais elevados de DHEA(S)
- Verificou-se que a estimativa de causalidade com relação a mutação rs11761528 (VI) não violou os pressupostos da RM. Assim, a associação com a melhora dos sintomas depressivos (fenótipo de interesse) dá-se pelo efeito produzido sob níveis de DHEA(S) (fator de exposição)

- A mutação rs11761528 (VI) está associada a melhora dos sintomas depressivos em porcentagem
- Foi identificado que os efeitos produzidos pela mutação rs2497306 (VI), que apresentaram uma associação negativa com a melhora dos sintomas depressivos, sofrem de pleiotropia, violando o pressuposto da RM por meio de um efeito horizontal, isto é, diretamente relacionado a depressão (fenótipo de interesse,) sem necessariamente estar associado aos níveis DHEA(S) (fator de exposição)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert, Paul R., Chawki Benkelfat, and Laurent Descarries. “The Neurobiology of Depression—Revisiting the Serotonin Hypothesis. I. Cellular and Molecular Mechanisms.” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 367, no. 1601 (September 5, 2012): 2378–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0190>.
- Al-Harbi, Khalid Saad. “Treatment-Resistant Depression: Therapeutic Trends, Challenges, and Future Directions.” *Patient Preference and Adherence* 6 (May 1, 2012): 369–88. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
- Arakane, Futoshi, Teruo Sugawara, Hideaki Nishino, Zhiming Liu, John A. Holt, Debkumar Pain, Douglas M. Stocco, Walter L. Miller, and Jerome F. Strauss. “Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) Retains Activity in the Absence of Its Mitochondrial Import Sequence: Implications for the Mechanism of StAR Action.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, no. 24 (November 26, 1996): 13731–36.
- Assies, Johanna, Ieke Visser, Nancy A. Nicolson, Teunis A. Eggelte, Elisabeth M. Wekking, Jochanan Huyser, Ritsaert Lieveise, and Aart H. Schene. “Elevated Salivary Dehydroepiandrosterone-Sulfate but Normal Cortisol Levels in Medicated Depressed Patients: Preliminary Findings.” *Psychiatry Research* 128, no. 2 (September 30, 2004): 117–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.016>.
- Auchus, R. J., T. C. Lee, and W. L. Miller. “Cytochrome B5 Augments the 17,20-Lyase Activity of Human P450c17 without Direct Electron Transfer.” *The Journal of Biological Chemistry* 273, no. 6 (February 6, 1998): 3158–65. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.6.3158>.
- Barrett-Connor, E., D. von Mühlen, G. A. Laughlin, and A. Kripke. “Endogenous Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate, but Not Other Sex Hormones, Are Associated with Depressed Mood in Older Women: The Rancho Bernardo Study.” *Journal of the American Geriatrics Society* 47, no. 6 (June 1999): 685–91. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01590.x>.
- Bastianetto, S., C. Ramassamy, J. Poirier, and R. Quirion. “Dehydroepiandrosterone (DHEA) Protects Hippocampal Cells from Oxidative Stress-Induced Damage.” *Brain Research. Molecular Brain Research* 66, no. 1–2 (March 20, 1999): 35–41. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(99\)00002-9](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(99)00002-9).
- Bates, G. W., R. S. Egerman, E. S. Umstot, J. E. Buster, and P. R. Casson. “Dehydroepiandrosterone Attenuates Study-Induced Declines in Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 774 (December 29, 1995): 291–93. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb17389.x-i1>.
- Baulieu, E. E. “Dehydroepiandrosterone (DHEA): A Fountain of Youth?” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, no. 9 (September 1996): 3147–51. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784058>.

- Baulieu, Etienne-Emile, and Paul Robel. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) as Neuroactive Neurosteroids." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 8 (April 14, 1998): 4089–91.
- Berr, Claudine, Sylviane Lafont, Brigitte Debuire, Jean-François Dartigues, and Etienne-Emile Baulieu. "Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate in the Elderly with Functional, Psychological, and Mental Status, and Short-Term Mortality: A French Community-Based Study." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, no. 23 (November 11, 1996): 13410. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13410>.
- Bloch, M., P. J. Schmidt, M. A. Danaceau, L. F. Adams, and D. R. Rubinow. "Dehydroepiandrosterone Treatment of Midlife Dysthymia." *Biological Psychiatry* 45, no. 12 (June 15, 1999): 1533–41. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00066-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00066-9).
- Bologa, L., J. Sharma, and E. Roberts. "Dehydroepiandrosterone and Its Sulfated Derivative Reduce Neuronal Death and Enhance Astrocytic Differentiation in Brain Cell Cultures." *Journal of Neuroscience Research* 17, no. 3 (1987): 225–34. <https://doi.org/10.1002/jnr.490170305>.
- Bort, Roque, Juan Pedro Martinez-Barbera, Rosa S. P. Beddington, and Kenneth S. Zaret. "Hex Homeobox Gene-Dependent Tissue Positioning Is Required for Organogenesis of the Ventral Pancreas." *Development (Cambridge, England)* 131, no. 4 (February 2004): 797–806. <https://doi.org/10.1242/dev.00965>.
- Bromet, Evelyn, Laura Helena Andrade, Irving Hwang, Nancy A. Sampson, Jordi Alonso, Giovanni de Girolamo, Ron de Graaf, et al. "Cross-National Epidemiology of DSM-IV Major Depressive Episode." *BMC Medicine* 9, no. 1 (July 26, 2011): 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>.
- Brown, R. C., C. Cascio, and V. Papadopoulos. "Pathways of Neurosteroid Biosynthesis in Cell Lines from Human Brain: Regulation of Dehydroepiandrosterone Formation by Oxidative Stress and Beta-Amyloid Peptide." *Journal of Neurochemistry* 74, no. 2 (February 2000): 847–59. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740847.x>.
- Brown, Rachel C., Zeqiu Han, Caterina Cascio, and Vassilios Papadopoulos. "Oxidative Stress-Mediated DHEA Formation in Alzheimer's Disease Pathology." *Neurobiology of Aging* 24, no. 1 (2003): 57–65. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00048-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00048-9).
- Burgess, Stephen, George Davey Smith, Neil M. Davies, Frank Dudbridge, Dipender Gill, M. Maria Glymour, Fernando P. Hartwig, et al. "Guidelines for Performing Mendelian Randomization Investigations." *Wellcome Open Research* 4 (April 28, 2020). <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.2>.
- Burstein, S., B. S. Middleditch, and M. Gut. "Mass Spectrometric Study of the Enzymatic Conversion of Cholesterol to (22R)-22-Hydroxycholesterol, (20R,22R)-20,22-Dihydroxycholesterol, and Pregnenolone, and of (22R)-22-Hydroxycholesterol to the Lglycol and Pregnenolone in Bovine Adrenocortical Preparations. Mode of Oxygen Incorporation." *The Journal of Biological Chemistry* 250, no. 23 (December 10, 1975): 9028–37.

Butcher, Stephen K., Vijay Killampalli, David Lascelles, Keqing Wang, E. Kaya Alpar, and Janet M. Lord. "Raised Cortisol:DHEAS Ratios in the Elderly after Injury: Potential Impact upon Neutrophil Function and Immunity." *Aging Cell* 4, no. 6 (December 2005): 319–24. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x>.

Cardounel, A., W. Regelson, and M. Kalimi. "Dehydroepiandrosterone Protects Hippocampal Neurons against Neurotoxin-Induced Cell Death: Mechanism of Action." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 222, no. 2 (November 1999): 145–49. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01-124.x>.

Carroll, B. J., and G. C. Curtis. "Neuroendocrine Identification of Depressed Patients." *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 10, no. 1 (March 1976): 13–20. <https://doi.org/10.3109/00048677609159480>.

Carvalho, L. A., B. A. Garner, T. Dew, H. Fazakerley, and C. M. Pariante. "Antidepressants, but Not Antipsychotics, Modulate GR Function in Human Whole Blood: An Insight into Molecular Mechanisms." *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20, no. 6 (June 2010): 379–87. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.02.006>.

Carvalho, L. A., V. Bergink, L. Sumaski, J. Wijkhuijs, W. J. Hoogendijk, T. K. Birkenhager, and H. A. Drexhage. "Inflammatory Activation Is Associated with a Reduced Glucocorticoid Receptor Alpha/Beta Expression Ratio in Monocytes of Inpatients with Melancholic Major Depressive Disorder." *Translational Psychiatry* 4, no. 1 (January 14, 2014): e344. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.118>.

Carvalho, Livia A., and Carmine M. Pariante. "In Vitro Modulation of the Glucocorticoid Receptor by Antidepressants." *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 11, no. 6 (November 2008): 411–24. <https://doi.org/10.1080/10253890701850759>.

Carvalho, Livia A., Mario F. Juruena, Andrew S. Papadopoulos, Lucia Poon, Rob Kerwin, Anthony J. Cleare, and Carmine M. Pariante. "Clomipramine In Vitro Reduces Glucocorticoid Receptor Function in Healthy Subjects but Not in Patients with Major Depression." *Neuropsychopharmacology* 33, no. 13 (December 2008): 3182–89. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.44>.

Chen, Ling, Yoshiaki Miyamoto, Kishio Furuya, Xiao-Niu Dai, Nozomu Mori, and Masahiro Sokabe. "Chronic DHEAS Administration Facilitates Hippocampal Long-Term Potentiation via an Amplification of Src-Dependent NMDA Receptor Signaling." *Neuropharmacology* 51, no. 3 (September 2006): 659–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.05.011>.

Conley, A. J., R. M. Bernstein, and A. D. Nguyen. "Adrenarche in Nonhuman Primates: The Evidence for It and the Need to Redefine It." *The Journal of Endocrinology* 214, no. 2 (August 2012): 121–31. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0467>.

Contreras, Fernando, Jose M. Menchon, Mikel Urretavizcaya, Miguel A. Navarro, Julio Vallejo, and Gordon Parker. "Hormonal Differences between Psychotic and Non-Psychotic Melancholic

Depression.” *Journal of Affective Disorders* 100, no. 1 (June 1, 2007): 65–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.021>.

Contreras, Fernando, Jose M. Menchon, Mikel Urretavizcaya, Miguel A. Navarro, Julio Vallejo, and Gordon Parker. “Hormonal Differences between Psychotic and Non-Psychotic Melancholic Depression.” *Journal of Affective Disorders* 100, no. 1–3 (June 2007): 65–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.021>.

Corpéchet, C, P Robel, M Axelson, J Sjövall, and E E Baulieu. “Characterization and Measurement of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Rat Brain.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 78, no. 8 (August 1981): 4704–7.

Coutinho, Agnes E., and Karen E. Chapman. “The Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Effects of Glucocorticoids, Recent Developments and Mechanistic Insights.” *Molecular and Cellular Endocrinology* 335, no. 1 (March 15, 2011): 2–13.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>.

Davey Smith, George, and Shah Ebrahim. “‘Mendelian Randomization’: Can Genetic Epidemiology Contribute to Understanding Environmental Determinants of Disease?.” *International Journal of Epidemiology* 32, no. 1 (February 1, 2003): 1–22.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>.

Davies, Neil M, Michael V Holmes, and George Davey Smith. “Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians.” *BMJ*, July 12, 2018, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>.

Dedovic, Katarina, and Janice Ngiam. “The Cortisol Awakening Response and Major Depression: Examining the Evidence.” *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11 (May 14, 2015): 1181–89. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62289>.

Dedovic, Katarina, and Janice Ngiam. “The Cortisol Awakening Response and Major Depression: Examining the Evidence.” *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11 (2015): 1181–89. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62289>.

Dhom, G. “The Prepuberal and Puberal Growth of the Adrenal (Adrenarche).” *Beitrage Zur Pathologie* 150, no. 4 (December 1973): 357–77. [https://doi.org/10.1016/s0005-8165\(73\)80086-1](https://doi.org/10.1016/s0005-8165(73)80086-1).

Di Santo, E., M. C. Foddi, P. Ricciardi-Castagnoli, T. Mennini, and P. Ghezzi. “DHEAS Inhibits TNF Production in Monocytes, Astrocytes and Microglial Cells.” *Neuroimmunomodulation* 3, no. 5 (1996): 285–88. <https://doi.org/10.1159/000097282>.

Erdinçler, Deniz, Gülcan Bugay, Turan Ertan, and Engin Eker. “Depression and Sex Hormones in Elderly Women.” *Archives of Gerontology and Geriatrics* 39, no. 3 (2004): 239–44.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2004.03.008>.

Flint, Jonathan, and Kenneth S. Kendler. “The Genetics of Major Depression.” *Neuron* 81, no. 3 (February 5, 2014): 484–503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>.

Funder, John W. “Mineralocorticoid Receptors: Distribution and Activation.” *Heart Failure Reviews* 10, no. 1 (January 2005): 15–22. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2344-2>.

Gallagher, Peter, and Allan Young. “Cortisol/DHEA Ratios in Depression.” *Neuropsychopharmacology* 26, no. 3 (March 2002): 410–410. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00362-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00362-1).

Gartside, S. E., N. C. Griffith, V. Kaura, and C. D. Ingram. “The Neurosteroid Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Its Metabolites Alter 5-HT Neuronal Activity via Modulation of GABAA Receptors.” *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 24, no. 11 (November 2010): 1717–24. <https://doi.org/10.1177/0269881109105836>.

Genud, Rotem, Avia Merenlender, Iris Gispán-Herman, Rachel Maayan, Abraham Weizman, and Gal Yadid. “DHEA Lessens Depressive-like Behavior via GABA-Ergic Modulation of the Mesolimbic System.” *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34, no. 3 (February 2009): 577–84. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.46>.

Goldman, Noreen, and Dana A. Gleib. “Sex Differences in the Relationship between DHEAS and Health.” *Experimental Gerontology* 42, no. 10 (October 2007): 979–87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.05.005>.

Golovchenko, Ilya, Boris Aizikovich, Oleg Golovchenko, Evgeny Reshetnikov, Maria Churnosova, Inna Aristova, Irina Ponomarenko, and Mikhail Churnosov. “Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis.” *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 22 (January 2022): 13691. <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>.

Goodyer, I. M., J. Herbert, P. M. Altham, J. Pearson, S. M. Secher, and H. M. Shiers. “Adrenal Secretion during Major Depression in 8- to 16-Year-Olds, I. Altered Diurnal Rhythms in Salivary Cortisol and Dehydroepiandrosterone (DHEA) at Presentation.” *Psychological Medicine* 26, no. 2 (March 1996): 245–56. <https://doi.org/10.1017/s0033291700034644>.

Hakkola, J., M. Pasanen, R. Purkunen, S. Saarikoski, O. Pelkonen, J. Mäenpää, A. Rane, and H. Raunio. “Expression of Xenobiotic-Metabolizing Cytochrome P450 Forms in Human Adult and Fetal Liver.” *Biochemical Pharmacology* 48, no. 1 (July 5, 1994): 59–64. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90223-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90223-2).

Hammer, Fabian, Sandra Subtil, Philipp Lux, Christiane Maser-Gluth, Paul M. Stewart, Bruno Allolio, and Wiebke Arlt. “No Evidence for Hepatic Conversion of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Sulfate to DHEA: In Vivo and in Vitro Studies.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90, no. 6 (June 1, 2005): 3600–3605. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2386>.

Hemani, Gibran, Jie Zheng, Ben Elsworth, Kaitlin Wade, Valeriia Haberland, Denis Baird, Charles Laurin, et al. “The MR-Base Platform Supports Systematic Causal Inference across the Human Phenome.” *ELife* 7 (May 30, 2018). <https://doi.org/10.7554/elife.34408>.

Holsboer, F. “The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression.” *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of*

Neuropsychopharmacology 23, no. 5 (November 2000): 477–501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7).

Hough, Christina M., Daniel Lindqvist, Elissa S. Epel, Molly St Denis, Victor I. Reus, F. Saverio Bersani, Rebecca Rosser, et al. “Higher Serum DHEA Concentrations before and after SSRI Treatment Are Associated with Remission of Major Depression.” *Psychoneuroendocrinology* 77 (March 2017): 122–30. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.035>.

Howard, David M, Mark J Adams, Toni-Kim Clarke, Jonathan D Hafferty, Jude Gibson, Masoud Shirali, Jonathan R I Coleman, et al. “Genome-Wide Meta-Analysis of Depression Identifies 102 Independent Variants and Highlights the Importance of the Prefrontal Brain Regions,” 2019.

Hsiao, Cheng-Cheng. “Difference in Pre- and Post-Treatment Plasma DHEA Levels Were Significantly and Positively Correlated with Difference in Pre- and Post-Treatment Hamilton Depression Scores Following Successful Therapy for Major Depression.” *Psychoneuroendocrinology* 31, no. 7 (August 2006): 839–46. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.03.008>.

Hsiao, Cheng-Cheng. “Positive Correlation between Anxiety Severity and Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Medication-Free Patients Experiencing a Major Episode of Depression.” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60, no. 6 (December 2006): 746–50. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01590.x>.

Hu, Qiang, Sheng-Yu Zhang, Fei Liu, Yan-Li Zhang, Dian-Ming Zhu, and Yin-Yin Zang. “Clinical Significance of Decreased Protein Expression of Dehydroepiandrosterone Sulfate in the Development of Depression: A Meta-Analysis.” *Journal of Affective Disorders* 174 (March 15, 2015): 416–23. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.051>.

Hunter, Michael P., Christine M. Wilson, Xiaobing Jiang, Rong Cong, Hemaxi Vasavada, Klaus H. Kaestner, and Clifford W. Bogue. “The Homeobox Gene Hhex Is Essential for Proper Hepatoblast Differentiation and Bile Duct Morphogenesis.” *Developmental Biology* 308, no. 2 (August 15, 2007): 355–67. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.05.028>.

Imbens, Guido W., and Joshua D. Angrist. “Identification and Estimation of Local Average Treatment Effects.” *Econometrica* 62, no. 2 (1994): 467–75. <https://doi.org/10.2307/2951620>.

Kaasik, Allen, Dzhamilja Safiulina, Anti Kalda, and Alexander Zharkovsky. “Dehydroepiandrosterone with Other Neurosteroids Preserve Neuronal Mitochondria from Calcium Overload.” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 87, no. 1 (October 1, 2003): 97–103. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00389-3](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00389-3).

Kahl, Kai G., Susanne Bens, Kristin Ziegler, Sebastian Rudolf, Leif Dibbelt, Andreas Kordon, and Ulrich Schweiger. “Cortisol, the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio, and pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Current Major Depressive Disorder Comorbid with Borderline Personality Disorder.” *Biological Psychiatry* 59, no. 7 (April 1, 2006): 667–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.001>.

Kalueff, Allan V., and David J. Nutt. "Role of GABA in Anxiety and Depression." *Depression and Anxiety* 24, no. 7 (2007): 495–517. <https://doi.org/10.1002/da.20262>.

Kamin, Hayley S., and Darlene A. Kertes. "Cortisol and DHEA in Development and Psychopathology." *Hormones and Behavior* 89 (March 2017): 69–85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>.

Kimonides, V. G., N. H. Khatibi, C. N. Svendsen, M. V. Sofroniew, and J. Herbert. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-Sulfate (DHEAS) Protect Hippocampal Neurons against Excitatory Amino Acid-Induced Neurotoxicity." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 4 (February 17, 1998): 1852–57.

Kipper-Galperin, M., R. Galilly, H. D. Danenberg, and T. Brenner. "Dehydroepiandrosterone Selectively Inhibits Production of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-6 [Correction of Interlukin-6] in Astrocytes." *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 17, no. 8 (December 1999): 765–75. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(99)00067-2).

Kohchi, C., K. Ukena, and K. Tsutsui. "Age- and Region-Specific Expressions of the Messenger RNAs Encoding for Steroidogenic Enzymes P450scc, P450c17 and 3beta-HSD in the Postnatal Rat Brain." *Brain Research* 801, no. 1–2 (August 10, 1998): 233–38. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00585-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00585-x).

Kullak-Ublick, G. A., T. Fisch, M. Oswald, B. Hagenbuch, P. J. Meier, U. Beuers, and G. Paumgartner. "Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS): Identification of a Carrier Protein in Human Liver and Brain." *FEBS Letters* 424, no. 3 (March 13, 1998): 173–76. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00168-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00168-9).

Kurita, Hirofumi, Hitoshi Maeshima, Sayaka Kida, Hisashi Matsuzaka, Takahisa Shimano, Yoshiyuki Nakano, Hajime Baba, Toshihito Suzuki, and Heii Arai. "Serum Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-Sulfate (S) Levels in Medicated Patients with Major Depressive Disorder Compared with Controls." *Journal of Affective Disorders* 146, no. 2 (April 5, 2013): 205–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.004>.

Labrie, F., A. Bélanger, L. Cusan, J. L. Gomez, and B. Candas. "Marked Decline in Serum Concentrations of Adrenal C19 Sex Steroid Precursors and Conjugated Androgen Metabolites during Aging." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, no. 8 (August 1997): 2396–2402. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4160>.

Lacroix, C., J. Fiet, J. P. Benais, B. Gueux, R. Bonete, J. M. Villette, B. Gourmel, and C. Dreux. "Simultaneous Radioimmunoassay of Progesterone, Androst-4-Enedione, Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone and 17-Hydroxyprogesterone in Specific Regions of Human Brain." *Journal of Steroid Biochemistry* 28, no. 3 (September 1987): 317–25. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)91025-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)91025-9).

Lang, Undine E., and Stefan Borgwardt. "Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies." *Cellular Physiology and Biochemistry* 31, no. 6 (2013): 761–77. <https://doi.org/10.1159/000350094>.

Lavallée, B., P. R. Provost, Z. Kahwash, J. E. Nestler, and A. Bélanger. “Effect of Insulin on Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Metabolites in Men.” *Clinical Endocrinology* 46, no. 1 (January 1997): 93–100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1736.x>.

Lee, Su Hyun, Ji Young Lee, Guen Hui Kim, Keum Ji Jung, Sunmi Lee, Hyeon Chang Kim, and Sun Ha Jee. “Two-Sample Mendelian Randomization Study of Lipid Levels and Ischemic Heart Disease.” *Korean Circulation Journal* 50, no. 10 (October 2020): 940–48. <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0131>.

Leeuw, Christiaan de, Jeanne Savage, Ioan Gabriel Bucur, Tom Heskes, and Danielle Posthuma. “Understanding the Assumptions Underlying Mendelian Randomization,” January 4, 2021. <https://doi.org/10.20944/preprints202101.0035.v1>.

Lennartsson, Anna-Karin, Mark M. Kushnir, Jonas Bergquist, and Ingibjörg H. Jonsdottir. “DHEA and DHEA-S Response to Acute Psychosocial Stress in Healthy Men and Women.” *Biological Psychology* 90, no. 2 (May 2012): 143–49. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.03.003>.

Lennartsson, Anna-Karin, Töres Theorell, Mark M. Kushnir, Jonas Bergquist, and Ingibjörg H. Jonsdottir. “Perceived Stress at Work Is Associated with Attenuated DHEA-S Response during Acute Psychosocial Stress.” *Psychoneuroendocrinology* 38, no. 9 (September 2013): 1650–57. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.010>.

Lévesque, Éric, Shu-Pin Huang, Étienne Audet-Walsh, Louis Lacombe, Bo-Ying Bao, Yves Fradet, Isabelle Laverdière, et al. “Molecular Markers in Key Steroidogenic Pathways, Circulating Steroid Levels, and Prostate Cancer Progression.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 19, no. 3 (February 1, 2013): 699–709. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2812>.

Levinson, Douglas F. “The Genetics of Depression: A Review.” *Biological Psychiatry* 60, no. 2 (July 2006): 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.024>.

Liu, Qingqing, Hairong He, Jin Yang, Xiaojie Feng, Fanfan Zhao, and Jun Lyu. “Changes in the Global Burden of Depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease Study.” *Journal of Psychiatric Research* 126 (July 1, 2020): 134–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>.

Luscher, B., Q. Shen, and N. Sahir. “The GABAergic Deficit Hypothesis of Major Depressive Disorder.” *Molecular Psychiatry* 16, no. 4 (April 2011): 383–406. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>.

Maingat, Ferdinand G., Maria J. Polyak, Amber M. Paul, Pornpun Vivithanaporn, Farshid Noorbakhsh, Samir Ahboucha, Glen B. Baker, Keir Pearson, and Christopher Power. “Neurosteroid-Mediated Regulation of Brain Innate Immunity in HIV/AIDS: DHEA-S Suppresses Neurovirulence.” *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 27, no. 2 (February 2013): 725–37. <https://doi.org/10.1096/fj.12-215079>.

Malhi, Gin S, and J John Mann. "Depression." *The Lancet* 392, no. 10161 (November 2018): 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).

Maninger, Nicole, Owen M. Wolkowitz, Victor I. Reus, Elissa S. Epel, and Synthia H. Mellon. "Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS)." *Frontiers in Neuroendocrinology* 30, no. 1 (January 2009): 65–91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>.

Mast, Natalia, Andrew J. Annalora, David T. Lodowski, Krzysztof Palczewski, C. David Stout, and Irina A. Pikuleva. "Structural Basis for Three-Step Sequential Catalysis by the Cholesterol Side Chain Cleavage Enzyme CYP11A1." *The Journal of Biological Chemistry* 286, no. 7 (February 18, 2011): 5607–13. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.188433>.

McEwen, Bruce S., and Peter J. Gianaros. "Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity." *Annual Review of Medicine* 62 (2011): 431–45. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>.

Mesiano, Sam, and Robert B Jaffe. "Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex" 18, no. 3 (1997).

Mesiano, Sam, and Robert B Jaffe. "Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex" 18, no. 3 (1997).

Michael, A., A. Jenaway, E. S. Paykel, and J. Herbert. "Altered Salivary Dehydroepiandrosterone Levels in Major Depression in Adults." *Biological Psychiatry* 48, no. 10 (November 15, 2000): 989–95. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00955-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00955-0).

Michikawa, Takehiro, Yuji Nishiwaki, Makiko Nakano, Satoko Iwasawa, Mutsuko Yamada, Keiko Asakura, Noriyuki Yoshioka, Erika Kuwahara, and Toru Takebayashi. "Higher Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Protectively Associated with Depressive Symptoms in Men, but Not in Women: A Community-Based Cohort Study of Older Japanese." *American Journal of Geriatric Psychiatry* 21, no. 11 (November 2013): 1154–63. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.054>.

Miller, Kristy K. Michael, Jian Cai, Sharon L. Ripp, William M. Pierce, Thomas H. Rushmore, and Russell A. Prough. "Stereo- and Regioselectivity Account for the Diversity of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Metabolites Produced by Liver Microsomal Cytochromes P450." *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 32, no. 3 (March 2004): 305–13. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.3.305>.

Miller, Walter L. "Androgen Biosynthesis from Cholesterol to DHEA." *Molecular and Cellular Endocrinology* 198, no. 1–2 (December 30, 2002): 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00363-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00363-5).

Mocking, R. J. T., C. M. Pellikaan, A. Lok, J. Assies, H. G. Ruhé, M. W. Koeter, I. Visser, C. L. Bockting, M. Olf, and A. H. Schene. "DHEAS and Cortisol/DHEAS-Ratio in Recurrent Depression: State, or Trait Predicting 10-Year Recurrence?" *Psychoneuroendocrinology* 59 (September 2015): 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.05.006>.

Moriguchi, Shigeki, Yasuharu Shinoda, Yui Yamamoto, Yuzuru Sasaki, Kosuke Miyajima, Hideaki Tagashira, and Kohji Fukunaga. “Stimulation of the Sigma-1 Receptor by DHEA Enhances Synaptic Efficacy and Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus of Olfactory Bulbectomized Mice.” *PLoS ONE* 8, no. 4 (April 8, 2013): e60863.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060863>.

Moriguchi, Shigeki, Yui Yamamoto, Tatsuya Ikuno, and Kohji Fukunaga. “Sigma-1 Receptor Stimulation by Dehydroepiandrosterone Ameliorates Cognitive Impairment through Activation of CaM Kinase II, Protein Kinase C and Extracellular Signal-Regulated Kinase in Olfactory Bulbectomized Mice.” *Journal of Neurochemistry* 117, no. 5 (June 2011): 879–91.

<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07256.x>.

Morita, Tokiko, Koji Senzaki, Ryoko Ishihara, Kazunori Umeda, Nakao Iwata, Taku Nagai, Hirotake Hida, et al. “Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Patients with Major Depressive Disorder Correlate with Remission during Treatment with Antidepressants.” *Human Psychopharmacology* 29, no. 3 (May 2014): 280–86. <https://doi.org/10.1002/hup.2400>.

Morsink, Lisette F. J., Nicole Vogelzangs, Barbara J. Nicklas, Aartjan T. F. Beekman, Suzanne Satterfield, Susan M. Rubin, Kristine Yaffe, et al. “Associations between Sex Steroid Hormone Levels and Depressive Symptoms in Elderly Men and Women: Results from the Health ABC Study.” *Psychoneuroendocrinology* 32, no. 8–10 (2007): 874–83.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.06.009>.

Mullins, Niamh, and Cathryn M. Lewis. “Genetics of Depression: Progress at Last.” *Current Psychiatry Reports* 19, no. 8 (August 2017): 43. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0803-9>.

Naelitz, Bryan D., and Nima Sharifi. “Through the Looking-Glass: Reevaluating DHEA Metabolism Through HSD3B1 Genetics.” *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 31, no. 9 (September 2020): 680–90. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.05.006>.

Nawata, Hajime, Toshihiko Yanase, Kiminobu Goto, Taijiro Okabe, Masatoshi Nomura, Kenji Ashida, and Tetsuhiro Watanabe. “Adrenopause.” *Hormone Research* 62 Suppl 3 (2004): 110–14. <https://doi.org/10.1159/000080509>.

Nestler, J. E., N. A. Beer, D. J. Jakubowicz, and R. M. Beer. “Effects of a Reduction in Circulating Insulin by Metformin on Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate in Nondiabetic Men.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78, no. 3 (March 1994): 549–54. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126125>.

Neunzig, Jens, and Rita Bernhardt. “Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Stimulates the First Step in the Biosynthesis of Steroid Hormones.” *PLOS ONE* 9, no. 2 (February 21, 2014): e89727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089727>.

Oakley, Robert H., and John A. Cidlowski. “The Biology of the Glucocorticoid Receptor: New Signaling Mechanisms in Health and Disease.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, no. 5 (November 2013): 1033–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>.

Orentreich, N., J. L. Brind, R. L. Rizer, and J. H. Vogelmann. "Age Changes and Sex Differences in Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations throughout Adulthood." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 59, no. 3 (September 1984): 551–55. <https://doi.org/10.1210/jcem-59-3-551>.

Osran, H., C. Reist, C. C. Chen, E. T. Lifrak, A. Chicz-DeMet, and L. N. Parker. "Adrenal Androgens and Cortisol in Major Depression." *The American Journal of Psychiatry* 150, no. 5 (May 1993): 806–9. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.806>.

Østergaard, S. D., S. O. W. Jensen, and P. Bech. "The Heterogeneity of the Depressive Syndrome: When Numbers Get Serious." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 124, no. 6 (2011): 495–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x>.

Otte, Christian, Stefan M. Gold, Brenda W. Penninx, Carmine M. Pariante, Amit Etkin, Maurizio Fava, David C. Mohr, and Alan F. Schatzberg. "Major Depressive Disorder." *Nature Reviews Disease Primers* 2, no. 1 (December 22, 2016): 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>.

Pain, Oliver, Karen Hodgson, Vassily Trubetskoy, Stephan Ripke, Victoria S. Marshe, Mark J. Adams, Enda M. Byrne, et al. "Identifying the Common Genetic Basis of Antidepressant Response." *Biological Psychiatry: Global Open Science* 2, no. 2 (April 1, 2022): 115–26. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.07.008>.

Papadopoulos, Dimitrios, and Georgios Scheiner-Bobis. "Dehydroepiandrosterone Sulfate Augments Blood-Brain Barrier and Tight Junction Protein Expression in Brain Endothelial Cells." *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Cell Research* 1864, no. 8 (August 2017): 1382–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.006>.

Parker, Karen J, Alan F Schatzberg, and David M Lyons. "Neuroendocrine Aspects of Hypercortisolism in Major Depression." *Hormones and Behavior* 43, no. 1 (January 1, 2003): 60–66. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00016-8).

Parker, Karen J., Alan F. Schatzberg, and David M. Lyons. "Neuroendocrine Aspects of Hypercortisolism in Major Depression." *Hormones and Behavior* 43, no. 1 (January 2003): 60–66. [https://doi.org/10.1016/s0018-506x\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00016-8).

Parker, L. N. "Adrenarche." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 20, no. 1 (March 1991): 71–83.

Peixoto, Clayton, Antonio Jose Grande, Mariana Bonotto Mallmann, Antonio Egídio Nardi, Adriana Cardoso, and André Barciela Veras. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis." *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 17, no. 9 (2018): 706–11. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180817153914>.

Peixoto, Clayton, Julio Nelson Devicari Cheda, Antonio Egidio Nardi, Andre Barciela Veras, and Adriana Cardoso. "The Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in the Treatment of Depression and Depressive Symptoms in Other Psychiatric and Medical Illnesses: A Systematic Review." *Current Drug Targets* 15, no. 9 (2014): 901–14. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140717111116>.

Peretti, E. de, and M. G. Forest. “Unconjugated Dehydroepiandrosterone Plasma Levels in Normal Subjects from Birth to Adolescence in Human: The Use of a Sensitive Radioimmunoassay.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 43, no. 5 (November 1976): 982–91. <https://doi.org/10.1210/jcem-43-5-982>.

Pérez-Neri, Iván, Sergio Montes, and Camilo Ríos. “Inhibitory Effect of Dehydroepiandrosterone on Brain Monoamine Oxidase Activity: In Vivo and in Vitro Studies.” *Life Sciences* 85, no. 17–18 (October 21, 2009): 652–56. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.09.008>.

Pérez-Neri, Iván, Sergio Montes, Carmen Ojeda-López, Jesús Ramírez-Bermúdez, and Camilo Ríos. “Modulation of Neurotransmitter Systems by Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate: Mechanism of Action and Relevance to Psychiatric Disorders.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, no. 5 (July 1, 2008): 1118–30. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.001>.

Perry, John R. B., and Timothy M. Frayling. “New Gene Variants Alter Type 2 Diabetes Risk Predominantly through Reduced Beta-Cell Function.” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 11, no. 4 (July 2008): 371–77. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32830349a1>.

Phillips, Anna C., Douglas Carroll, Catharine R. Gale, Janet M. Lord, Wiebke Arlt, and G. David Batty. “Cortisol, DHEA Sulphate, Their Ratio, and All-Cause and Cause-Specific Mortality in the Vietnam Experience Study.” *European Journal of Endocrinology* 163, no. 2 (August 2010): 285–92. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0299>.

Pierce, Spencer R., Allison L. Germann, Joe Henry Steinbach, and Gustav Akk. “The Sulfated Steroids Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate Inhibit the A1β3γ2L GABAA Receptor by Stabilizing a Novel Nonconducting State.” *Molecular Pharmacology* 101, no. 2 (February 2022): 68–77. <https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000385>.

Pott, Janne, Yoon Ju Bae, Katrin Horn, Andrej Teren, Andreas Kühnapfel, Holger Kirsten, Uta Ceglarek, et al. “Genetic Association Study of Eight Steroid Hormones and Implications for Sexual Dimorphism of Coronary Artery Disease.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 104, no. 11 (November 1, 2019): 5008–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00757>.

Prough, Russell A., Barbara J. Clark, and Carolyn M. Klinge. “Novel Mechanisms for DHEA Action.” *Journal of Molecular Endocrinology* 56, no. 3 (April 2016): R139-155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>.

Puthalakath, H., A. Villunger, L. A. O’Reilly, J. G. Beaumont, L. Coultas, R. E. Cheney, D. C. Huang, and A. Strasser. “Bmf: A Proapoptotic BH3-Only Protein Regulated by Interaction with the Myosin V Actin Motor Complex, Activated by Anoikis.” *Science (New York, N.Y.)* 293, no. 5536 (September 7, 2001): 1829–32. <https://doi.org/10.1126/science.1062257>.

Rabkin, Judith G., Martin C. McElhiney, Richard Rabkin, Patrick J. McGrath, and Stephen J. Ferrando. “Placebo-Controlled Trial of Dehydroepiandrosterone (DHEA) for Treatment of Nonmajor Depression in Patients with HIV/AIDS.” *The American Journal of Psychiatry* 163, no. 1 (January 2006): 59–66. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.59>.

Racchi, Marco, Carla Balduzzi, and Emanuela Corsini. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the Aging Brain: Flipping a Coin in the 'Fountain of Youth.'" *CNS Drug Reviews* 9, no. 1 (March 2003): 21–40. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00242.x>.

Rainey, William E., Bruce R. Carr, Hironobu Sasano, Takashi Suzuki, and J. Ian Mason. "Dissecting Human Adrenal Androgen Production." *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 13, no. 6 (August 2002): 234–39. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00609-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00609-4).

Raison, Charles L., and Andrew H. Miller. "When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders." *American Journal of Psychiatry* 160, no. 9 (September 1, 2003): 1554–65. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1554>.

Raison, Charles L., and Andrew H. Miller. "When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders." *The American Journal of Psychiatry* 160, no. 9 (September 2003): 1554–65. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1554>.

Reed, M. J., A. Purohit, L. W. L. Woo, S. P. Newman, and B. V. L. Potter. "Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition." *Endocrine Reviews* 26, no. 2 (April 2005): 171–202. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0003>.

Rendina, Danielle N., Carol D. Ryff, and Christopher L. Coe. "Precipitous Dehydroepiandrosterone Declines Reflect Decreased Physical Vitality and Function." *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 72, no. 6 (June 1, 2017): 747–53. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw135>.

Reul, J. M., and E. R. de Kloet. "Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation." *Endocrinology* 117, no. 6 (December 1985): 2505–11. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>.

Ribeiro, S. C., R. Tandon, L. Grunhaus, and J. F. Greden. "The DST as a Predictor of Outcome in Depression: A Meta-Analysis." *The American Journal of Psychiatry* 150, no. 11 (November 1993): 1618–29. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1618>.

Robel, P., M. Synguelakis, F. Halberg, and E. E. Baulieu. "[Persistence of the circadian rhythm of dehydroepiandrosterone in the brain, but not in the plasma, of castrated and adrenalectomized rats]." *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* 303, no. 6 (1986): 235–38.

Ruth, Katherine S., Purdey J. Campbell, Shelby Chew, Ee Mun Lim, Narelle Hadlow, Bronwyn G. A. Stuckey, Suzanne J. Brown, et al. "Genome-Wide Association Study with 1000 Genomes Imputation Identifies Signals for Nine Sex Hormone-Related Phenotypes." *European Journal of Human Genetics: EJHG* 24, no. 2 (February 2016): 284–90. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>.

Sakr, H. F., K. I. Khalil, A. M. Hussein, M. S. A. Zaki, R. A. Eid, and M. Alkhateeb. "Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on Memory and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in

a Rat Model of Vascular Dementia.” *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society* 65, no. 1 (February 2014): 41–53.

Samardzic, Janko, Boris Hencic, Jasna Jancic, Dragana Jadzic, Milos Djuric, Dragan I. Obradovic, and Dubravka Svob Strac. “Neurosteroid Dehydroepiandrosterone Improves Active Avoidance Retrieval and Induces Antidepressant-like Behavior in Rats.” *Neuroscience Letters* 660 (November 1, 2017): 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.013>.

Sartorius, Norman. “Depression and Diabetes.” *Dialogues in Clinical Neuroscience* 20, no. 1 (March 2018): 47–52. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius>.

Schmidt, Peter J., Robert C. Daly, Miki Bloch, Mark J. Smith, Merry A. Danaceau, Linda Simpson St Clair, Jean H. Murphy, Nazli Haq, and David R. Rubinow. “Dehydroepiandrosterone Monotherapy in Midlife-Onset Major and Minor Depression.” *Archives of General Psychiatry* 62, no. 2 (February 2005): 154–62. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.154>.

Schoorlemmer, R. M. M., G. M. E. E. Peeters, N. M. van Schoor, and P. Lips. “Relationships between Cortisol Level, Mortality and Chronic Diseases in Older Persons.” *Clinical Endocrinology* 71, no. 6 (December 2009): 779–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03552.x>.

Schüle, Cornelius, Thomas C. Baghai, Daniela Eser, Markus Schwarz, Brigitta Bondy, and Rainer Rupprecht. “Effects of Mirtazapine on Dehydroepiandrosterone-Sulfate and Cortisol Plasma Concentrations in Depressed Patients.” *Journal of Psychiatric Research* 43, no. 5 (February 2009): 538–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.07.003>.

Sekula, Peggy, Fabiola Del Greco M, Cristian Pattaro, and Anna Köttgen. “Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data.” *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 27, no. 11 (November 2016): 3253–65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010098>.

Smit, Pauline, Ron H. N. van Schaik, Marloes van der Werf, Annewieke W. van den Beld, Jan W. Koper, Jan Lindemans, Huibert A. P. Pols, Albert O. Brinkmann, Frank H. de Jong, and Steven W. J. Lamberts. “A Common Polymorphism in the CYP3A7 Gene Is Associated with a Nearly 50% Reduction in Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, no. 9 (September 2005): 5313–16. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0307>.

Sollberger, Silja, and Ulrike Ehlert. “How to Use and Interpret Hormone Ratios.” *Psychoneuroendocrinology* 63 (2016): 385–97. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031>.

Soucy, P., and V. Luu-The. “Conversion of Pregnenolone to DHEA by Human 17alpha-Hydroxylase/17, 20-Lyase (P450c17). Evidence That DHEA Is Produced from the Released Intermediate, 17alpha-Hydroxypregnenolone.” *European Journal of Biochemistry* 267, no. 11 (June 2000): 3243–47. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01349.x>.

Souza-Teodoro, Luis H., Laura Helena S.G. Andrade, and Livia A. Carvalho (2022). “Could Dehydroepiandrosterone (DHEA) Be a Novel Target for Depression?” *Journal of Affective Disorders Reports* 8: 100340. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100340>.

Souza-Teodoro, L. H., de Oliveira C, Walters K, Carvalho LA (2016), “Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate protects against the onset of depression in the elderly: Findings from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA)”, *Psychoneuroendocrinology*, 64, 40-6. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26600009; PMCID: PMC4712651.

Stárka, Luboslav, Michaela Dušková, and Martin Hill. “Dehydroepiandrosterone: A Neuroactive Steroid.” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 145 (January 2015): 254–60. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008>.

Sullivan, Patrick F., Michael C. Neale, and Kenneth S. Kendler. “Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis.” *American Journal of Psychiatry* 157, no. 10 (October 1, 2000): 1552–62. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>.

Sullivan, Patrick F., Michael C. Neale, and Kenneth S. Kendler. “Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis.” *American Journal of Psychiatry* 157, no. 10 (October 1, 2000): 1552–62. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>.

T’Sjoen, Guy G., Sara De Vos, Stefan Goemaere, Inge Van Pottelbergh, Michel Dierick, Cees Van Heeringen, and Jean-Marc Kaufman. “Sex Steroid Level, Androgen Receptor Polymorphism, and Depressive Symptoms in Healthy Elderly Men.” *Journal of the American Geriatrics Society* 53, no. 4 (April 2005): 636–42. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53212.x>.

Teumer, Alexander. “Common Methods for Performing Mendelian Randomization.” *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5 (2018). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00051>.

Tivesten, Åsa, Liesbeth Vandenput, Daniel Carlzon, Maria Nilsson, Magnus K. Karlsson, Östen Ljunggren, Elizabeth Barrett-Connor, Dan Mellström, and Claes Ohlsson. “Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate Predict the 5-Year Risk of Coronary Heart Disease Events in Elderly Men.” *Journal of the American College of Cardiology* 64, no. 17 (October 28, 2014): 1801–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.076>.

Urani, A., F. J. Roman, V. L. Phan, T. P. Su, and T. Maurice. “The Antidepressant-like Effect Induced by Sigma(1)-Receptor Agonists and Neuroactive Steroids in Mice Submitted to the Forced Swimming Test.” *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 298, no. 3 (September 2001): 1269–79.

Usta, Mirac Baris, Yusuf Yasin Gumus, Gokce Nur Say, Abdullah Bozkurt, Berkan Şahin, and Koray Karabekiroğlu. “Basal Blood DHEA-S/Cortisol Levels Predicts EMDR Treatment Response in Adolescents with PTSD.” *Nordic Journal of Psychiatry* 72, no. 3 (April 2018): 164–72. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1406984>.

Veronese, Nicola, Marina De Rui, Francesco Bolzetta, Sabina Zambon, Maria Chiara Corti, Giovannella Baggio, Elena Debora Toffanello, et al. “Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and

Incident Depression in the Elderly: The Pro.V.A. Study.” *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 23, no. 8 (August 2015): 863–71. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.10.009>.

Wainwright, Steven R., and Liisa A. M. Galea. “The Neural Plasticity Theory of Depression: Assessing the Roles of Adult Neurogenesis and PSA-NCAM within the Hippocampus.” *Neural Plasticity* 2013 (April 9, 2013): e805497. <https://doi.org/10.1155/2013/805497>.]

Wijaya, Chandra S., Jovia J. Z. Lee, Syeda F. Husain, Cyrus S. H. Ho, Roger S. McIntyre, Wilson W. Tam, and Roger C. M. Ho. “Differentiating Medicated Patients Suffering from Major Depressive Disorder from Healthy Controls by Spot Urine Measurement of Monoamines and Steroid Hormones.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15, no. 5 (May 2018): 865. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050865>.

Wolkowitz, O. M., V. I. Reus, A. Keebler, N. Nelson, M. Friedland, L. Brizendine, and E. Roberts. “Double-Blind Treatment of Major Depression with Dehydroepiandrosterone.” *The American Journal of Psychiatry* 156, no. 4 (April 1999): 646–49. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.646>.

Wolkowitz, O. M., V. I. Reus, E. Roberts, F. Manfredi, T. Chan, W. J. Raum, S. Ormiston, et al. “Dehydroepiandrosterone (DHEA) Treatment of Depression.” *Biological Psychiatry* 41, no. 3 (February 1, 1997): 311–18. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00043-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00043-1).

Wong, Samuel Y. S., Jason C. Leung, Timothy Kwok, Claes Ohlsson, Liesbeth Vandenput, Ping C. Leung, and Jean Woo. “Low DHEAS Levels Are Associated with Depressive Symptoms in Elderly Chinese Men: Results from a Large Study.” *Asian Journal of Andrology* 13, no. 6 (November 2011): 898–902. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.116>.

Wood, Andrew R., John R. B. Perry, Toshiko Tanaka, Dena G. Hernandez, Hou Feng Zheng, David Melzer, J. Raphael Gibbs, et al. “Imputation of Variants from the 1000 Genomes Project Modestly Improves Known Associations and Can Identify Low-Frequency Variant - Phenotype Associations Undetected by HapMap Based Imputation.” *PLoS One* 8, no. 5 (May 16, 2013): e64343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>.

Yaffe, K., B. Ettinger, A. Pressman, D. Seeley, M. Whooley, C. Schaefer, and S. Cummings. “Neuropsychiatric Function and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Elderly Women: A Prospective Study.” *Biological Psychiatry* 43, no. 9 (May 1, 1998): 694–700. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00303-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00303-x).

Young, Allan H., Peter Gallagher, and Richard J. Porter. “Elevation of the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio in Drug-Free Depressed Patients.” *The American Journal of Psychiatry* 159, no. 7 (July 2002): 1237–39. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1237>.

Zhai, Guangju, Alexander Teumer, Lisette Stolk, John R. B. Perry, Liesbeth Vandenput, Andrea D. Coviello, Annemarie Koster, et al. “Eight Common Genetic Variants Associated with Serum DHEAS Levels Suggest a Key Role in Ageing Mechanisms.” *PLoS Genetics* 7, no. 4 (April 14, 2011). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002025>.

Zhang, Jia, Lindsay B. McKenna, Clifford W. Bogue, and Klaus H. Kaestner. "The Diabetes Gene Hhex Maintains δ -Cell Differentiation and Islet Function." *Genes & Development* 28, no. 8 (April 15, 2014): 829–34. <https://doi.org/10.1101/gad.235499.113>.

Zhu, Guang, You Yin, Chun-Lan Xiao, Rong-Jie Mao, Bo-Hai Shi, Yong Jie, and Zuo-Wei Wang. "Serum DHEAS Levels Are Associated with the Development of Depression." *Psychiatry Research* 229, no. 1–2 (September 30, 2015): 447–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.093>.

Zhu, Guang, You Yin, Chun-Lan Xiao, Rong-Jie Mao, Bo-Hai Shi, Yong Jie, and Zuo-Wei Wang. "Serum DHEAS Levels Are Associated with the Development of Depression." *Psychiatry Research* 229, no. 1–2 (September 30, 2015): 447–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.093>.

APÊNDICE A – Variantes genéticas utilizadas para a construção das VIs

SNP	Região cromossômica	Gene	AE	Beta	ep	p	FA	ASE
rs11761528	7q22.1	<i>ZKSCAN5</i>	T	-1.60E-01	1.02*10 ⁻⁰²	3.00E-36	8.00E-02	C
rs2185570	10q23.33	<i>CYP2C9</i>	C	-6.00E-02	1.02*10 ⁻⁰²	2.00E-08	1.30E-01	T
rs2497306	10q23.33	<i>HHEX</i>	C	-4.00E-02	1.02*10 ⁻⁰²	5.00E-09	4.90E-01	A
rs2637125	19q13.33	<i>SULT2A1</i>	A	-9.00E-02	1.02*10 ⁻⁰²	3.00E-19	1.50E-01	G
rs7181230	15q15.1	<i>BMF</i>	G	5.00E-02	1.02*10 ⁻⁰²	5.00E-11	3.30E-01	A

Valores beta representam alterações no log natural dos níveis de DHEA(S) $\mu\text{mol/L}$ por cópia do alelo de risco

Legenda: FA– frequência alélica; AE – alelo de efeito; ASE – alelo sem efeito

APÊNDICE B – Harmonização entre banco de exposição e banco de efeito utilizados para as análises da RM relacionadas à depressão (UKBiobank)

SNP	AE EX.	ASE EX.	AE EF.	ASE EF.	Beta EX.	SE EX.	Beta EF.	SE EF.	p EX.	p EF.	FA EX.	FA EF.	Pal.
rs11761528	T	C	T	C	-0.16	0.01	-0.013	0.008	$3 \cdot 10^{-36}$	0.087	0.08	0.086	Não
rs2497306	C	A	C	A	-0.04	0.01	-0.002	0.004	$5 \cdot 10^{-09}$	0.687	0.49	0.495	Não
rs2637125	A	G	A	G	-0.09	0.01	0.008	0.006	$3 \cdot 10^{-19}$	0.156	0.15	0.158	Não
rs7181230	A	G	A	G	-0.05	0.01	-0.002	0.005	$5 \cdot 10^{-11}$	0.678	0.67	0.655	Não

Legenda: EX. – banco de dados de exposição; EF. – banco de dados de efeito; AE – alelo de efeito; ASE – alelo sem efeito; FA– frequência alélica; pal – sequência palindrômica

APÊNDICE C – Harmonização entre banco de exposição e banco de efeito utilizados para as análises da RM relacionadas à melhora dos sintomas depressivos em resposta a tratamento farmacológico

SNP	AE EX.	ASE EX.	AE EF.	ASE EF.	Beta EX.	SE EX.	Beta EF.	SE EF.	p EX.	p EF.	FA EX.	FA EF.	Pal.
rs11761528	T	C	T	C	-0.16	0.01	-0.10	0.04	$3 \cdot 10^{-36}$	0.01	0.08	0.08	Não
rs2497306	C	A	C	A	-0.04	0.01	0.04	0.02	$5 \cdot 10^{-09}$	0.05	0.49	0.48	Não
rs2637125	A	G	A	G	-0.09	0.01	-0.03	0.03	$3 \cdot 10^{-19}$	0.29	0.15	0.15	Não
rs7181230	A	G	A	G	-0.05	0.01	0.01	0.02	$5 \cdot 10^{-11}$	0.55	0.67	0.66	Não

Legenda: EX. – banco de dados de exposição; EF. – banco de dados de efeito; AE – alelo de efeito; ASE – alelo sem efeito; FA – frequência alélica; pal – sequência palindrômica