

Superposição entre depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica

Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome

Mario Francisco Juruena,^{1,2} Anthony James Cleare¹

Resumo

Objetivo: Foram revisados estudos que descrevem que as alterações na função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são relacionadas com o estado psicopatológico em depressão. Além da depressão melancólica, uma série de condições podem ser associadas à hiperativação prolongada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Um outro grupo de psicopatologias é caracterizado por hipoativação do mesmo eixo com redução crônica na secreção do fator de liberação de corticotrofina. Pacientes com depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica estão inclusos nesta categoria. **Método:** Foram revisados os dados da literatura que incluem a interseção entre estes descritores, resumidos e discutidos os principais e recentes achados. **Resultados:** Muitos estudos têm enfatizado que estes quadros se sobrepõem biologicamente, demonstrando hipofunção no sistema relacionado ao fator de liberação de corticotrofina. **Conclusões:** Na prática clínica, os pacientes frequentemente se apresentam de forma intermediária entre a fadiga e a depressão atípica crônica e/ou a depressão sazonal. Isto enfatiza o potencial biológico comum que fundamenta o grupo de sintomas não somente entre depressão (atípica e sazonal) e a síndrome da fadiga crônica e as condições caracterizadas por alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, principalmente hipofunção e, em particular, diminuição da atividade do fator de liberação de corticotrofina.

Descritores: Depressão melancólica; Transtorno afetivo sazonal; Síndrome da fadiga crônica; Sistema hipotálamo hipofisário; Fator de liberação de corticotrofina

Abstract

Objective: We reviewed previous studies that have described an association between abnormal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depression. In addition to melancholic depression, a spectrum of conditions may be associated with increased and prolonged activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In contrast another group of states is characterized by hypoactivation of the stress system, rather than sustained activation, in which chronically reduced secretion of corticotropin releasing factor may result in pathological hypoarousal and an enhanced hypothalamic-pituitary-adrenal negative feedback. Patients with atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome fall in this category. **Method:** The literature data on the overlap between the key-words were reviewed, summarized and discussed. **Results:** Many studies suggest that these conditions themselves overlap biologically, showing hypofunction of central corticotropin releasing factor neuronal systems. **Conclusions:** Therefore, in the real world of clinical practice, patients often present in a grey area between classical idiopathic fatigue and early chronic atypical depression and/or seasonal depression. This underscores the potential common biological links underpinning common symptom clusters not only between depression (atypical and seasonal) and chronic fatigue syndrome, but also other conditions characterized by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis mainly diminished the corticotropin releasing factor activity.

Descriptors: Melancholic depression; Seasonal affective disorder; Fatigue syndrome, chronic; Hypothalamus-hypophyseal system; Corticotropin releasing factor

¹ Departamento de Psicologia Médica, Seção de Neurobiologia dos Transtornos de Humor, Instituto de Psiquiatria, King's College/Universidade de Londres, Reino Unido

² Institute of Psychiatry, Department of Psychological Medicine, Section of Neurobiology of Mood Disorders; Stress, Psychiatry and Immunology Lab (SPI-Lab), King's College/ University of London, UK

Correspondência

Mario Francisco Juruena
Department of Psychological Medicine
Institute of Psychiatry, King's College/University of London
103 Denmark Hill PO Box 074
SE5 8AZ London, United Kingdom
Tel.: +44(0)20 78485305 Fax: +44(0)20 78480783
E-mail: M.Juruena@iop.kcl.ac.uk

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesse: Inexistente

Introdução

Os hormônios cumprem um papel crítico no desenvolvimento e expressão de um amplo espectro de comportamentos. Um aspecto dessa influência no comportamento é a potencial contribuição dos hormônios na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e no mecanismo de ação das drogas psiquiátricas, particularmente na depressão. De todos os eixos endócrinos, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) tem sido o mais amplamente avaliado.^{1,2} O eixo HPA desempenha um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos. Além disso, é bem conhecido o papel fundamental do estresse em precipitar episódios de transtornos psiquiátricos em indivíduos predispostos.¹ As anormalidades na função do eixo HPA têm sido descritas em pessoas que passam por transtornos psiquiátricos. Essas anormalidades parecem estar relacionadas às alterações na capacidade dos glicocorticóides circulantes em exercer seu feedback negativo na secreção de hormônios HPA por meio da vinculação ao receptor mineralocorticóide (RM) e ao receptor de glicocorticóide (RG) nos tecidos HPA.³

Estados associados à hiperativação ou à hipoativação do eixo HPA

A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria. Um percentual significativo de pacientes com depressão maior demonstrou maiores concentrações de cortisol (o glicocorticóide endógeno em humanos) no plasma, urina e no líquido cefalorraquidiano (LCR); uma resposta exagerada de cortisol ao hormônio adreno-corticotrófico (ACTH); e um aumento das glândulas pituitária e adrenal.^{2,4-5}

Em geral, as alterações no eixo HPA parecem ser dependentes do estado, tendendo a melhorar com a resolução da síndrome depressiva.⁶ De fato, estudos prévios têm descrito um feedback negativo prejudicado do eixo HPA, levando à hipercortisolemia, como ocorre na depressão melancólica.^{2,5-6} Além da depressão melancólica, uma série de outras condições pode estar associada ao aumento e ativação prolongados do eixo HPA, incluindo anorexia nervosa, com ou sem desnutrição, transtorno obsessivo-compulsivo, pânico, ansiedade, alcoolismo ativo crônico, abstinência de álcool e narcóticos, diabetes mellitus mal controlado e hipertireoidismo.⁷ Outro grupo de estados é caracterizado pela hipoativação do sistema do estresse, em vez de ativação contínua, na qual a secreção cronicamente reduzida do fator liberador de corticotrofina (CRF) pode resultar em hipoativação patológica e feedback negativo ampliado do eixo HPA. Pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, depressão atípica ou sazonal e síndrome de fadiga crônica recaem nessa categoria. Similarmente, pacientes com fibromialgia possuem excreção de cortisol urinário livre diminuída e frequentemente queixam-se de fadiga. Pacientes com hipotireoidismo possuem uma clara evidência de hiposecreção de CRF (Tabelas 1 e 2).^{3,8-11}

Já que uma ampla variedade de estressores ativa o eixo HPA e que os glicocorticóides são o produto final da ativação desse eixo, esses hormônios têm sido comumente vistos como os agentes indutores (*agents provocateurs*) ou mesmo como a corporificação física da patologia induzida pelo estresse em casos extremos. De fato, tem sido sugerido que a superprodução prolongada de glicocorticóides - tanto como produto de estresse atual quanto de predisposição genética da hiperatividade do eixo HPA - danifica as estruturas cerebrais (especialmente o hipocampo) essenciais para o controle do eixo HPA.¹²

Ainda que não ocorram simultaneamente, tanto o hipocortisolismo como a resposta diminuída aos glicocorticóides (como a determinada pelo teste desafio de dexametasona) pos-

Tabela 1 - Estados associados à hiperativação ou hipoativação do eixo HPA

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

suem evidências descritas na literatura. Transtornos neuropsiquiátricos relacionados ao estresse também foram associados à ativação/inflamação do sistema imunológico, alto tônus do sistema nervoso central (SNC) e hipersecreção do CRF, que são todos consistentes com a regulação insuficiente de hiper-responsividade ao estresse mediada por glicocorticóide.¹³ Definimos a sinalização insuficiente de glicocorticóide como qualquer estado em que a capacidade de sinalização por glicocorticóide seja inadequada para controlar sistemas responsivos ao estresse relevantes, seja como resultado de uma diminuição da biodisponibilidade hormonal (e.g., hipocortisolismo) ou como resultado de responsividade atenuada aos glicocorticóides (e.g., secundária à redução da sensibilidade do RG). Assim definida, a sinalização insuficiente pelos glicocorticóides não implica em nenhum mecanismo específico ou deficiência absoluta, mas, ao contrário, tem seu foco no ponto final da atividade glicocorticóide. A pergunta fundamental é se a mensagem do glicocorticóide está chegando de uma forma adequada ao ambiente (externo e interno) em que um organismo se encontra.¹⁴

Depressão melancólica x depressão atípica

Há dados crescentes de que os transtornos depressivos incluem um grupo de transtornos que podem ser diferentes com relação à atividade do eixo HPA, às funções auto-ímmunes e à resposta ao tratamento.^{3,14-16} A depressão é uma enfermidade heterogênea e dois de seus subtipos são a depressão melancólica e a depressão atípica (Tabela 1).

Tabela 2 – Corticosteróides e transtornos relacionados ao estresse

Desregulação do eixo HPA	
Feedback ampliado	Feedback de resistência
Função CRF reduzida	Função CRG intensificada
Sensibilidade adrenocortical reduzida	Sensibilidade adrenocortical intensificada
Vulnerabilidade à doença	
Depressão atípica	Depressão melancólica
Transtorno afetivo sazonal	
Síndrome de fadiga crônica	
Fibromialgia	
Suscetibilidade à inflamação	Suscetibilidade à infecção

A melancolia constitui uma descrição histórica forte de um deles, com limites bem definidos e conteúdo homogêneo. Já a "não-melancolia", como uma descrição da outra depressão, é problemática, pois define um grupo pelo que ele não é. De fato, a não-melancolia é uma mistura de disforia, ansiedade e caráter depressivo.¹⁷ De acordo com alguns autores, na próxima edição do DSM (DSM-V) o termo depressão maior será redimensionado, tornando-se transtorno melancólico de humor (THJH) e transtorno de humor não-melancólico (THNM), duas das principais entidades na seção de transtorno de humor.¹⁸ No entanto, deve-se ressaltar que muitos pacientes com depressão não se enquadram totalmente em quaisquer dessas classificações. Entre 15 e 30% dos pacientes com depressão maior apresentam-se com um episódio atípico e 25 a 30% com tipo melancólico.^{3,19}

A depressão melancólica se distingue pela perda de apetite e sono; os pacientes melancólicos são usualmente ansiosos e perdem a responsividade ao meio ambiente. Aqueles com depressão melancólica tendem a se sentir pior de manhã e aqueles com depressão atípica se sentem pior à noite. Chrousos e Gold sugeriram a hipótese de que a disfunção contínua do sistema do estresse, caracterizada pela hiper ou hipoatividade do eixo HPA, tem um papel em várias condições fisiopatológicas, incluindo uma gama de enfermidades psiquiátricas, endócrinas e inflamatórias.²⁰

Enquanto o debate relativo aos melhores critérios clínicos para definir a depressão atípica continua, os dados existentes propõem que a fisiopatologia neuroendócrina é diferente, inclusive oposta à observada em pacientes com depressão melancólica.^{3,16,20} De fato, reconhece-se que a hiperestimulação do eixo HPA e a função hipernoradrenérgica estejam relacionadas à depressão melancólica, assim como existem evidências dos níveis aumentados de cortisol plasmático e aumento da atividade do CRF em quadros melancólicos. Por outro lado, existem

dados crescentes demonstrando que a hipoatividade do eixo HPA, a menor atividade do CRF, possivelmente a secreção de cortisol abaixo do normal, e a diminuição da atividade das vias noradrenérgicas aferentes estão presentes em pacientes com características atípicas de depressão.³

Um transtorno neuroendócrino quase completamente oposto, com atividade do eixo HPA e secreção de CRF reduzidas, mediadas por um feedback negativo intensificado pelo cortisol e a função hiponoradrenérgica, foi descrito há mais de 15 anos na depressão atípica²⁰ e vários estudos substanciaram evidências da hipofunção do eixo HPA neste subgrupo de pacientes deprimidos.²¹⁻²³ Enquanto os pacientes com depressão melancólica não suprimem a secreção de cortisol, aqueles com depressão atípica possuem uma supressão aumentada da secreção de cortisol após a dexametasona.²³⁻²⁴

Além da atividade do eixo HPA, diferentes alterações no sistema serotoninérgico podem também ter um papel significativo nos fenótipos melancólico e atípico. Dessa forma, o subtipo melancólico com hiperestimulação noradrenérgica e do eixo HPA parece estar associado a uma função reduzida do autorreceptor da 5-HT_{1A} e, portanto, à ativação serotoninérgica intensificada do eixo HPA, assim como uma reação auto-imune na fase aguda. Esta última contribui para a estimulação do eixo HPA e reduz a inibição do feedback negativo pelos receptores de corticosteróides. O hipercortisolismo resultante pode prejudicar ainda mais as funções do receptor da 5-HT_{1A}, levando a um círculo vicioso, que poderia não ser efetivamente resolvido pela maioria dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).^{7,25} Por outro lado, os pacientes com depressão atípica e baixa atividade do eixo HPA parecem ter estimulação aferente noradrenérgica e serotoninérgica

Tabela 3 – Diferenças clínicas entre depressão melancólica e atípica

	Melancólica	Atípica
Sintomas		
Nível de excitação	Hiperatividade	Hipoativado, apático
Nível de ansiedade	Ansioso	Geralmente não ansioso
Reatividade	Relativamente não reativo ao ambiente	Reativo ao ambiente
Memória emocional	Predominância de recordações emocionais dolorosas	Relativamente sem contato com o passado
Cognição	Concentração e perseverança menores	Perda de foco
Comportamento	Alternância para comportamentos bem treinados	Desmotivado, inativo
Forte vínculo a Bipolar II	Não	Sim
Neurovegetativo		
Sono	Sono diminuído; qualidade pobre	Sono aumentado; má qualidade
Apetite	Menor ingestão de alimentos, perda de peso	Maior ingestão de alimentos; ganho de peso
Nível de energia	Nível de energia manifesto variável	Notável letargia e fadiga
Libido	Diminuída	Diminuída
Variação diurna	Pior de manhã	Pior à noite
Neuroendócrino		
Eixo HPA	Ativado centralmente	Hipoatividade mediada centralmente
Produção de cortisol	Alta	Baixa
CRF	Alta	Baixa
Teste de supressão de dexametasona	Baixa supressão	Alta supressão
Resposta a prednisona	-	Sim
Autonômico		
Atividade simpática	Aumentada	Diminuída
Composição corporal		
Índice de massa corporal (IMC)	Normal	Alta
Massa corporal magra	Diminuída (sarcopenia)	Normal
Gordura corporal total	Normal ou aumentada	Aumentada
Função imunológica	Relativamente imunossuprimida	Relativamente imuno-intensificada
Seqüelas clínicas		
Doença cardíaca	Doença cardíaca isquêmica prematura	Doença cardíaca isquêmica prematura
Osteoporose	Osteoporose prematura	Ossos normais
Infecção/inflamação	Suscetibilidade à infecção aumentada	Suscetibilidade à inflamação aumentada
Neurodegeneração	Hipocampo/córtex pré-frontal medial	?

Adaptado de ^{3,25-26}

reduzidas, possivelmente devido à reduzida síntese de serotonina (5-HT) e, ao contrário dos pacientes melancólicos, uma função prejudicada do auto-receptor da 5-HT_{1A} sem hipercortisolismo.^{3,25}

Continua o debate sobre os melhores critérios clínicos para a depressão atípica

A experiência britânica inicial com inibidores de monoamina (IMAOs) no Hospital St. Thomas's, em Londres, gerou o conceito de um subtipo depressivo - "estados de certa forma atípicos que se assemelham à histeria de ansiedade com depressão secundária" - que difere da depressão endógena que responde aos antidepressivos tricíclicos e à terapia eletroconvulsiva (ECT).²⁷⁻²⁸ West e Dally não identificaram critérios atuais do DSM-IV para o especificador de características atípicas, como a hipersonia e a hiperfagia, ainda que a "fadiga" tenha sido comumente relatada.²⁷⁻²⁹ O termo depressão atípica foi adotado nesta época, ainda que não seja claramente definido. Posteriormente, Klein e Davis descreveram um subgrupo de depressão atípica que foi denominado "disforia histeróide", refletindo a tendência de alguns pacientes idealizarem suas relações românticas e ficarem eufóricos; mas estes voltam a se deprimir quando a relação termina e sentem-se rejeitados, e apresentam também hiperfagia e hipersonia.³⁰

A depressão atípica foi utilizada no passado para designar várias condições diferentes, incluindo depressão não-endógena, depressão secundária a outra condição, depressão associada à ansiedade e pânico, e depressão com características biológicas reversas.^{20,29-31} No entanto, como o conceito evoluiu, a atipicidade foi definida de forma mais estrita dentro da rubrica do DSM-IV.

Em geral, os pacientes com depressão atípica tendem a ter um início mais precoce da doença, uma maior proporção de mulheres que homens, comorbidade elevada com distímia, abuso de substâncias e sociopatia, e uma maior incidência de depressão atípica em seus familiares. Sullivan et al. utilizaram dados de uma grande Pesquisa Nacional de Comorbidade nos EUA e, por meio da análise de classe latente, identificaram seis síndromes, duas das quais correspondiam à depressão atípica leve e à depressão atípica grave, respectivamente.³² A atipicidade foi associada a comorbidades sindrômicas como: transtornos de conduta, fobia social; dependência interpessoal e baixa auto-

estima; e transtornos de abuso de álcool/drogas dos pais. Esse estudo confirmou achados epidemiológicos anteriores de outras amostras com relação à falta de validade do conceito de depressão atípica. Por exemplo, um estudo de 1.000 pares de mulheres gêmeas sugeriu que existe uma síndrome de depressão atípica caracterizada pelo aumento da alimentação, hipersonia, frequentes episódios relativamente curtos, e uma propensão à obesidade.³² Além disso, indivíduos com episódios recorrentes tenderam a ter a mesma síndrome em cada ocasião e gêmeos com depressão tiveram a mesma síndrome depressiva mais frequentemente do que o esperado pelo acaso, com maior semelhança em pares monozigóticos do que em dizigóticos.³³

A escala de avaliação desenvolvida pelo grupo de Columbia é a mais amplamente utilizada. A Escala Diagnóstica de Depressão Atípica (EDDA)³⁰ categoriza os pacientes em uma de três categorias: *depressão atípica definida* (reatividade de humor preservada > 50%, dois sintomas positivos [hiperfagia, hipersonia, fadiga grave, paralisia em chumbo, sensibilidade à rejeição]); *depressão atípica provável* (reatividade de humor preservada > 50%, um sintoma positivo); ou *depressão reativa de humor simples* (reatividade de humor > 50%, sem sintomas adicionais).

A literatura subsequente à publicação do DSM-IV dá amplo apoio à validade da depressão com características atípicas como distinta da melancolia e da depressão sem características atípicas nem melancólicas.^{16,19,26,32-34} No entanto, relatos recentes sugeriram também que devem ser consideradas alterações nos critérios do DSM-V para características atípicas para produzir um grupo com uma fisiopatologia mais homogênea. Uma maior homogeneidade pode amplificar os critérios para o curso da enfermidade e flexibilizar os critérios para as características associadas. Essas alterações nos critérios das características atípicas podem diferenciar melhor a depressão atípica da melancolia e da depressão indiferenciada (ver Tabela 4 para definições).^{3,30-33}

Gold et al. sugeriram que, enquanto a depressão maior típica (melancólica) pode ser caracterizada por uma ativação excessiva de ambos os sistemas de estresse fisiológico - o sistema *locus ceruleus*-noradrenérgico e o eixo HPA -, alterações opostas estão presentes na depressão atípica.³⁶ Algum suporte para isso é fornecido por estudos que demonstram que o controle da função noradrenérgica está relativamente preservado na depressão atípica

Tabela 4 – Definições das características atípicas com base em estudos recentes. Pode-se diferenciar melhor a depressão atípica da melancolia e da depressão indiferenciada

Depressão atípica/depressão com características atípicas – termos intercambiáveis referidos ao grupo depressivo definido pelos critérios do DSM-IV depressão com características atípicas	
Precoce/crônica atípica – O subconjunto da depressão atípica com (todos requeridos)	a. Idade de início de sintomas disfóricos significativos antes dos 20 anos de idade b. Sintomas disfóricos por pelo menos dois anos c. Não ocorrência de bem-estar mais longo de dois meses desde o início da depressão
Tardia/não crônica atípica – O subconjunto da depressão atípica com (um deles)	a. Duração da doença < 2 anos b. Bem-estar espontâneo pelo menos dois meses c. Primeiros sintomas disfóricos na idade de 20 anos ou após
Depressão atípica provável	a. Reatividade de humor significativa b. Uma característica associada das seguintes - Hiperfagia - Hipersonia - Paralisia grave extrema - Sensibilidade crônica da rejeição interpessoal c. Não preenche critérios de características melancólicas ou catatônicas
Melancolia/depressão com características melancólicas - termos intercambiáveis referidos ao grupo depressivo definido pelos critérios do DSM-IV depressão com características melancólicas	
Depressão indiferenciada – depressão sem características atípicas nem melancólicas	

Adaptado de ^{3,26,35}

comparada com a depressão típica.²¹⁻²² Gold et al. sugeriram que a atividade diminuída do CRF está especificamente relacionada aos sintomas de hipotativação (hipersonia, hiperfagia, letargia, fadiga e apatia relativa) da síndrome.³⁷ As evidências que confirmam que o baixo CRF e não o baixo cortisol é que está relacionado à atipicidade da síndrome de Cushing. Nessa síndrome, o cortisol é alto e o CRF é baixo. Dorn et al. encontraram que a depressão atípica foi a síndrome depressiva predominante, afetando 17 pacientes de um grupo de 33 pacientes com a síndrome de Cushing.³⁸

Stewart et al. indicaram dois grupos distingüíveis dentro das características do DSM-IV com traços atípicos.³⁵ Eles incluem início tardio, curso não-crônico, resposta positiva à imipramina, viés de processamento perceptual no hemisfério esquerdo, eixo HPA hiperativo e depressão menos crônica e menos atípica nos familiares. Em relação à atipicidade precoce/crônica, a depressão atípica tardia/não-crônica teve cortisol vespertino e cortisol pós-dexametasona significativamente mais altos e demonstrou uma tendência a uma resposta mais embotada do cortisol à dextroanfetamina. Em cada teste da função do eixo HPA, a depressão atípica tardia/não-crônica pareceu ter achados mais similares aos que eram esperados em pacientes com melancolia do que as características da depressão atípica precoce/crônica.³⁵ O grupo definido pelo início precoce de uma enfermidade muito crônica não responde à imipramina, possui um viés relativo de processamento do hemisfério direito, um eixo HPA hipotativo e familiares que têm maior probabilidade de terem depressão crônica e/ou atípica (Tabela 4). Esses resultados sugerem alterações nos critérios do DSM-V para depressão com características atípicas.³⁶ O grupo de Columbia sugeriu fazer uma emenda aos critérios do DSM-IV sobre características atípicas a fim de excluir o início tardio e pacientes menos cronicamente deprimidos (Tabela 5).

Transtorno afetivo sazonal (TAS)

Rosenthal et al., pioneiros no estudo do TAS, o descreveram como "uma crise de energia".³⁹ O TAS é descrito pelos episódios afetivos recorrentes em relação temporal com um período particular do ano, tende a se agregar em famílias e é herdável, como evidenciado por estudos com gêmeos.⁴⁰ A maioria dos pacientes de TAS experimenta sintomas atípicos, incluindo necessidade maior de sono, fissura por carboidratos, aumento de apetite e peso, e fadiga extrema. O oposto não é verdadeiro, somente 10% dos pacientes com depressão atípica têm um padrão sazonal, mas, ainda que a relação entre depressão atípica e depressão sazonal seja muito estreita, um pequeno ensaio clínico com fototerapia na depressão atípica não teve efeito significativo.⁴¹

Tabela 5 – Critérios Propostos para o DSM-V em relação à depressão com características atípicas

1. Preenche critérios de depressão maior ou distímia
2. Reatividade de humor significativa quando deprimido
3. Características associadas (uma requerida)
 - a. Hiperfagia
 - b. Hipersonia
 - c. Paralisia grave
 - d. Sensibilidade patológica de rejeição
4. Início de disforia significativa antes dos 20 anos de idade
5. Não há bem-estar espontâneo (i.e. > 2 meses) desde o início da doença
6. Doença dura pelo menos há dois anos
7. Não preenche critérios de características melancólicas ou catatônicas
8. A síndrome não é mais bem explicada por um transtorno clínico e não é induzida por substância
9. A psicose não está presente

Adaptado de ²⁷

Incidências maiores de TAS são relatadas em latitudes em que existem significativas reduções nas horas de sol nos períodos do outono/inverno. Por exemplo, a incidência de TAS em latitudes de 45-50° ou mais altas é acima de 10%, comparada com latitudes menores que 30°, onde a incidência é em torno de 1%.⁴² Como na depressão atípica, entre aqueles que têm TAS, 60% a 90% são mulheres, ocorrendo mais frequentemente entre pessoas jovens, começando, em geral, quando a pessoa tem entre 20 e 30 anos.⁴³ Muitos dos sintomas da depressão de inverno (e.g. hipersonia e hiperfagia) são sabidamente regulados pela serotonina (5-HT) do hipotálamo. Dessa forma, pacientes com TAS são considerados como anormalmente vulneráveis à diminuição da 5-HT do hipotálamo, que normalmente ocorre durante o inverno.⁴⁴⁻⁴⁵

Existe uma forma de transtorno afetivo sazonal na qual os pacientes se deprimem periodicamente no verão.⁴⁶ Em alguns aspectos, os sintomas comportamentais da depressão do verão tendem a ser opostos aos da depressão de inverno. Por exemplo, os indivíduos podem dormir menos e perder peso quando estão deprimidos no verão. Além disso, há alguma evidência de que o calor induza à depressão de verão, muito importante nesta época de aquecimento global e em alguns países tropicais. No entanto, a depressão de verão recorrente em áreas tropicais e suas possíveis causas foram estudadas de forma muito menos extensa do que a depressão de inverno.⁴⁶⁻⁴⁸

A etiologia e a fisiopatologia do TAS não estão totalmente compreendidas ainda, embora existam hipóteses que relacionam a condição ao período de luz solar, alterações no ciclo circadiano e, subseqüentemente, à secreção de melatonina. A glândula pineal responde à escuridão secretando melatonina, que reconfigura o relógio cerebral central e ajuda o ciclo luz/escuridão a reconfigurar o ciclo de sono/vigília e outros ritmos diários. O marca-passo circadiano regula as alterações sazonais no comportamento por meio da transmissão de um sinal sobre a duração do dia às outras partes do organismo.⁴⁴⁻⁴⁶ O sinal é expresso igualmente no período da secreção noturna da melatonina, que é mais longa no inverno que no verão. A extensão da secreção noturna da melatonina é programada por processos que ocorrem nas células do núcleo supraquiasmático (NSC) do hipotálamo. À medida que a extensão da noite se altera, o NSC faz ajustes no período de secreção da melatonina, de forma que se torne mais longo no inverno e mais curto no verão. Os receptores de melatonina no hipotálamo e na pituitária posteriores medeiam a maioria dessas respostas.⁴⁹ Lewy et al. encontraram associações entre os índices de depressão e o período circadiano. Eles revelaram uma janela terapêutica para a configuração mais favorável dos ritmos circadianos e como esses ritmos podem ser reconfigurados pela administração de suplementos de melatonina no período correto do dia.⁴⁹

Sugeriu-se que os efeitos sazonais no humor e no comportamento (sazonalidade) estão relacionados às alterações nas funções serotoninérgicas e no eixo HPA.⁵⁰ Um estudo controlado com placebo das respostas hormonais após a administração do agente liberador de serotonina fenfluramina encontrou que pacientes com TAS de inverno possuíam respostas mais fracas de cortisol e prolactina do que pessoas saudáveis.⁵¹ Os níveis de cortisol basal foram significativamente mais altos no grupo com depressão na Primavera/Outono do que no grupo Inverno/Verão. O grupo Primavera/Verão e o grupo Inverno/Verão podem representar diferentes tipos de depressão maior.⁵²

Síndrome de fadiga crônica

São comuns os pacientes que se queixam de fadiga. Entre 20% e 50% da população relata sofrer de fadiga (dependendo

da definição), ao passo que 10% dos pacientes de serviços de atendimento primário possuem fadiga com seis meses ou mais de duração.⁵³ Um grupo menor pode demonstrar possuir significativa incapacitação resultante de fadiga.

A síndrome de fadiga crônica (SFC, popularmente conhecida no Brasil como astenia nervosa) é um transtorno caracterizado por uma fadiga profundamente incapacitante em associação a determinados sintomas. A fadiga deve ser suficientemente grave para causar uma perda significativa das funções físicas e sociais por um mínimo de seis meses, e quatro dos seguintes sintomas precisam também estar presentes: distúrbio do sono (usualmente hipersonia), prejuízo na concentração, dor muscular, dores múltiplas nas articulações, dores de cabeça, exacerbação da fadiga pós-esforço, garganta inflamada e nódulos linfáticos inchados.⁵⁴ As exclusões incluem uma causa orgânica subjacente clara e transtorno psiquiátrico grave como depressão psicótica. Estudos estimam que sua prevalência na comunidade varie de 0,5% a 1,5%.⁵³

No entanto, a etiologia da SFC permanece indefinida; como provável condição heterogênea sua etiologia é multifatorial. Estudos recentes sugeriram que há uma propensão genética a sofrer de fadiga crônica, sendo a concordância entre gêmeos monozigóticos mais do dobro da que possuem gêmeos dizigóticos.⁵⁵ Modelos de análise multivariada sugerem que essa vulnerabilidade é conferida por tendência genética à ansiedade e/ou depressão, mas essa parte é independente do transtorno psiquiátrico.⁵⁵

A maioria dos pacientes nos quais a SFC é diagnosticada tem o início dos seus sintomas a partir de uma infecção viral, como uma infecção do trato respiratório superior ou influenza. Isso levou inicialmente a grandes esforços para encontrar o vírus responsável pela SFC, com a hipótese de que a SFC fosse devida a uma infecção viral persistente. No entanto, a pesquisa em pacientes diagnosticados com infecções virais graves específicas mostrou que alguns vírus são mais prováveis de resultar em fadiga crônica do que outros, e alguns pacientes são mais vulneráveis que outros. Portanto, enquanto 25% dos pacientes desenvolvem fadiga crônica após meningite viral, o risco é cinco vezes maior naqueles com história de transtorno psiquiátrico e naqueles com prolongada convalescença da doença (envolvendo repouso no leito e/ou tempo com licença do trabalho).⁵⁶

Ainda que dores musculares e queixas de fadiga muscular sejam comuns, há pouca evidência objetiva de que esses sintomas tenham uma origem fundamentalmente neuromuscular. A maioria dos testes das funções neurofisiológicas mostrou resultados normais, especialmente quando os efeitos secundários da inatividade são levados em conta. Pode haver um pequeno grupo cujos sintomas estão relacionados à disfunção muscular primária, mas dada a importância da fadiga mental e fatigabilidade, as explicações centrais e não periféricas são provavelmente mais relevantes para a maioria dos pacientes.⁵³

O eixo HPA é o principal mediador de longo prazo da resposta corporal ao estresse. O interesse inicial nesse eixo foi gerado pela observação de que a doença de Addison (hipofunção da glândula adrenal primária), assim como a SFC, produz fadiga, mialgia, artralgia, distúrbios do sono e do humor. Estudos recentes revelaram achados altamente consistentes de leve hipocortisolismo em indivíduos que sofrem de SFC, incluindo cortisol plasmático reduzido, produção reduzida de cortisol livre de 24 horas e reduzido cortisol salivar. O local exato de qualquer distúrbio no eixo ainda não está claro: enquanto alguns dados apontam para uma disfunção do hipotálamo, outros são compatíveis com uma função reduzida da glândula adrenal.⁵⁷ Muitos fatores influenciam a secreção de cortisol, incluindo alterações

no sono, na atividade e no apetite. O trabalho de turno noturno produz alterações no eixo HPA são similares às vistas na SFC, o que sugere que elas possam ser uma consequência e não a causa da SFC.⁵⁷

Embora existam vários relatos de alterações imunológicas, mais frequentemente uma discreta ativação imune, esses não são dados de consenso. Podem ser também secundários a um tônus de cortisol diminuído ou ao transtorno de humor. Além disso, alguns estudos com grandes amostras não encontraram nenhuma evidência de qualquer disfunção imune, ou alternativamente, que está restrita a um subgrupo.⁵³ Tem sido sugerido que a SFC é um transtorno imunológico com evidência secundária de reativação viral ou, por outro lado, que os achados imunológicos refletem um sistema imunológico hiperativo secundário à infecção viral. Uma terceira visão é a de que todas as alterações observadas são simplesmente epifenômenos de estados psicológicos anormais; existe também a opinião de que não ocorre nenhuma alteração imunológica confiável. O que pode ser importante para os clínicos é que a maioria dos estudos não encontrou vínculos entre os parâmetros imunes e clínicos, tanto para sintomas correntes como para o desfecho clínico, ainda que haja exceções. Da mesma forma, mesmo que a liberação anormal de citocinas em resposta a uma provocação antigênica seja um modelo tentador para a SFC, isso deve ser mediado centralmente e ainda não foi provado.⁵³

Foram feitas hipóteses de que alterações nos neurotransmissores sejam um possível mecanismo subjacente para um aumento da fadiga a partir do SNC. A serotonina foi o neurotransmissor mais estudado após os achados iniciais de que a fadiga, após exercício, estava associada a um aumento no triptofano plasmático e, por meio das vias metabólicas normais, à síntese intensificada da 5-HT no cérebro. Na SFC, achados similares emergiram.⁵⁸ Níveis aumentados do metabólito da 5-HT, 5-HIAA, foram encontrados no LCR e no plasma de pacientes com SFC, comparados a controles saudáveis, sugerindo um *turnover* intensificado da 5-HT. Estudos posteriores investigaram diretamente a função central da 5-HT em pacientes com SFC utilizando o paradigma de desafio neurofarmacológico. Por exemplo, a resposta da prolactina a uma dose padrão de d-fenfluramina, uma droga que causa seletivamente a liberação da 5-HT dos neurônios dos núcleos da rafe, dão alguma indicação da responsividade das vias da 5-HT cerebral. Sujeitos com SFC demonstram uma resposta mais elevada da prolactina do que controles, ao contrário de pacientes deprimidos, que possuem uma resposta atenuada.⁵⁸

É possível que eles sejam significativos do ponto de vista fisiológico, já que a 5-HT é sabidamente importante no controle do sono, apetite e humor. Paralelamente às alterações opostas da 5-HT, essas características estão perturbadas em direções opostas na depressão endógena clássica (insônia, anorexia, agitação) e na SFC (hipersonia, hiperfagia e lentificação). De acordo com nossos dados sobre fisiologia cerebral, é também possível que estes sintomas sejam secundários aos baixos níveis de cortisol ou que sejam consequência da inatividade, de alterações no sono ou de ritmos circadianos alterados.

Existem várias pesquisas recentes utilizando técnicas de neuroimagem - como a tomografia por emissão única de fótons (SPET) - para estudar o fluxo sanguíneo cerebral na SFC. Certo número de anormalidades foi encontrado, inclusive perfusão diminuída do córtex cerebral e dos lobos frontais, mas muitos pesquisadores não conseguiram reproduzir esses achados. No entanto, os estudos em desenvolvimento

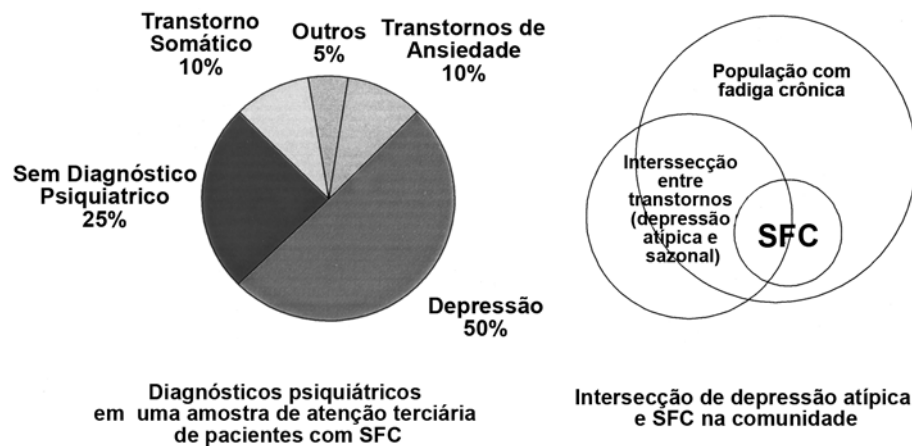


Figura 1 - Transtornos Psiquiátricos em SFC

estão somente começando a identificar os correlatos neurais do sintoma da fadiga; esses estudos podem ampliar nossa compreensão dos mecanismos cerebrais subjacentes nesta difícil síndrome.⁵⁹

Discussão

Na literatura e nos sistemas classificatórios, a descrição é geralmente de uma rígida e inalterável divisão entre a depressão (melancólica, atípica e sazonal) e a SFC. No mundo real da prática clínica, os pacientes em geral apresentam uma área intermediária entre a fadiga idiopática clássica e a depressão atípica crônica precoce e/ou a depressão sazonal. De fato, muitos pesquisadores estão agora sugerindo que as condições se sobrepõem biologicamente, com a existência de espectros de enfermidades em vez de categorias distintas. Por exemplo, Gold et al. sugeriram que há uma sobreposição biológica entre várias condições (SFC, depressão atípica, depressão afetiva sazonal, estados hiperimunes, etc.), na qual a fadiga e outros sintomas relacionados estão presentes, todos eles demonstrando hipofunção dos sistemas neuronais centrais de CRF.³⁷ O conceito do transtorno do espectro afetivo ganha popularidade da mesma forma, vinculando não somente a depressão atípica, sazonal e a SFC, mas também outros transtornos em que as anormalidades no humor são comuns, e em que geralmente se suspeita da existência de anormalidades do metabolismo da 5-HT. A simples utilização de critérios diagnósticos para depressão na SFC leva a índices de depressão de cerca de 50%. A Figura 1 mostra os resultados de um desses estudos,⁶⁰ e uma conceituação sobre a sobreposição com base no esquema de Fukuda et al.⁵⁴

No que diz respeito ao tratamento, nossa impressão é que a adesão rígida aos sistemas de classificação formal é raramente produtiva. Ao contrário, um enfoque pragmático e multidimensional parece ser a melhor escolha. Da mesma forma, o que se tornou conhecido como "estágios de tratamento" também fornece conceitos fundamentais para abordar os pacientes, no qual os clínicos começam com enfoques simples, diretos, que ocorrem geralmente nos centros de atenção primária, e, gradualmente, envolvem modalidades de tratamento mais complexas quando ou se os pacientes não respondem. Dessa forma, sugerimos que as decisões de manejo sejam baseadas nos resultados de uma avaliação multidimensional. Claramente, é fundamental considerar a importância do transtorno

do humor em cada um e em todos os pacientes que se apresentam com fadiga inexplicada. No entanto, isso é somente uma parte de uma avaliação ampla em que todos os fatores relevantes que são avaliados e tratados adequadamente. Finalmente, qualquer plano de tratamento deve levar muito em conta as visões do paciente quanto à etiologia - se um paciente claramente preenche critérios para depressão atípica ou melancólica, mas também não aceita que o humor desempenha um papel em seus sintomas, então uma prescrição de antidepressivos isoladamente não terá provavelmente uma boa aderência.

Referências

1. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull.* 1996;52(3):597-617.
2. Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry.* 1996;1(4):336-42.
3. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002;7(3):254-75.
4. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Rev.* 1996;17(2):187-205.
5. Juruena MF, Cleare AJ, Bauer ME, Pariante CM. Molecular mechanism of GR sensitivity and relevance for affective disorders. *Acta Neuropsychiatrica.* 2003;15(6):354-67.
6. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(5):477-501.
7. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):865-71.
8. Kellner M, Yehuda R. Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? *Psychoneuroendocrinology.* 1999;24:485-504.
9. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):641-3.
10. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3545-54.
11. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(3):189-201.

12. Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *J Neurosci*. 1986;6(8):2240-4.
13. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896:30-47.
14. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55-89.
15. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Ryan CE, Hess AL, Harrison W, Davis SM, Keller MB. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord*. 2000;60(1):1-11.
16. Murck H. Atypical depression spectrum disorder - neurobiology and treatment *Acta Neuropsychiatrica*. 2003;15 (4): 227-41.
17. Taylor MA, Fink M. Melancholia: the diagnosis, pathophysiology, and treatment of depressive illness. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006.
18. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;115(433):5-13.
19. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):817-26.
20. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244-52. Erratum in: *JAMA*. 1992;268(2):200.
21. Asnis GM, McGinn LK, Sanderson WC. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):31-6.
22. McGinn LK, Asnis GM, Rubinson E. Biological and clinical validation of atypical depression. *Psychiatry Res*. 1996;60(2-3):191-8.
23. Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27(1):47-51.
24. Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;189(2):225-35.
25. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994;40(2):288-95.
26. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9(4):187-96.
27. Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Klein DF. Atypical depression: current status and relevance to melancholia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(s433):58-71.
28. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*. 1959;1(5136):1491-4.
29. Sargent W. The treatment of anxiety states and atypical depressions by the monoamine oxidase inhibitor drugs. *J Neuropsychiatry*. 1962;3(Suppl 1):S96-103.
30. Klein DF, Davis JM. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.
31. Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG, Quitkin FM. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am*. 1993;16(3):479-95.
32. Sullivan PF, Kessler RC, Kendler KS. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1398-406.
33. Kendler KS, Eaves LJ, Walters EE, Neale MC, Heath AC, Kessler RC. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(5):391-9.
34. Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1470-9.
35. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Klein DF. Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions. *J Affect Disord*. 2005;86(2-3):161-7.
36. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;771:716-29.
37. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111(1):22-34.
38. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, Simpson S-E, Friedman T, Kling M, Gold PW, Chrousos GP. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(4):433-42.
39. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(1):72-80.
40. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gelbard HA, Floris GF. Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):17-23.
41. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res*. 1990;33(2):121-8.
42. Rosenthal NE, Moul DE, Hellekson CJ, Oren DA, Frank A, Brainard GC, Murray MG, Wehr TA. A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: no difference in efficacy found between two different intensities. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(2):151-60.
43. Booker JM, Hellekson CJ. Prevalence of seasonal affective disorder in Alaska. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1176-82.
44. Schwartz PJ, Turner EH, Garcia-Borreguero D, Sedway J, Veticad RG, Wehr TA, Murphy DL, Rosenthal NE. Serotonin hypothesis of winter depression: behavioral and neuroendocrine effects of the 5-HT(1A) receptor partial agonist ipsapirone in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 1999;86(1):9-28.
45. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry*. 1989;146(7):829-39.
46. Wehr TA, Giesen HA, Schulz PM, Anderson JL, Joseph-Vanderpool JR, Kelly K, Kasper S, Rosenthal NE. Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *J Affect Disord*. 1991;23(4):173-83.
47. Kerr-Correa F, Souza LB, Calil HM. Affective disorders, hospital admissions, and seasonal variation of mania in a subtropical area, southern hemisphere. *Psychopathology*. 1998;31(5):265-9.
48. Calil HM, Hachul D, Juruena MF, Crespin J, Pires ML. Evaluación de alteraciones estacionales en el humor y comportamiento en la ciudad de San Pablo. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*. 2000;46(2):109-18.
49. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(19):7414-9.
50. Partonen T, Lonnqvist J. Seasonal affective disorder. *Lancet*. 1998;352(9137):1369-74.
51. Coiro V, Volpi R, Marchesi C, De Ferri A, Davoli C, Caffarra P, Rossi G, Caffarri G, Davolio M, Chiodera P. Abnormal serotonergic control of prolactin and cortisol secretion in patients with seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18(8):551-6.
52. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(4):529-34.
53. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and chronic fatigue syndromes. Oxford: Oxford University Press; 1998.
54. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Int Med*. 1994;121(12):953-9.
55. Hickie I, Kirk K, Martin N. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med*. 1999;29(2):259-68.
56. Hotopf M, Noah N, Wessely S. Chronic fatigue and minor psychiatric morbidity after viral meningitis: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(5):504-9.
57. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24(2):236-52.
58. Cleare AJ, Beam J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM, O'Keane V. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*. 1995;34(4):283-9.
59. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 1995;88(11):767-73.
60. Wessely S, Powell R. Fatigue syndromes: a comparison of chronic 'postviral' fatigue with neuromuscular and affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(8):940-8.