

Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas

Assessment of HPA axis functioning in patients with depression through baseline measures: a systematic literature review and analysis of the used methodologies

Lúcia Helena Moraes Vilela¹, Mario Francisco Juruena²

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática da literatura para conhecer a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em deprimidos considerando-se as medidas basais dos hormônios e analisar criticamente as metodologias utilizadas. **Métodos:** Foi realizada busca de artigos nas bases de dados PubMed e SciELO. Na primeira base de dados, introduziram-se as palavras-chave “*depressive disorder*” e “*HPA axis*”, e na segunda utilizaram-se os termos “*depression*” ou “*depressão*” e “*HHA*” ou “*HPA axis*”. Optou-se por pesquisa realizada em humanos adultos, em inglês e português, do ano 2000 até 2011. **Resultados:** Dos 27 artigos selecionados, obtiveram-se como resposta do eixo HPA tanto hiperatividade como atividade desregulada, hipoatividade ou não alteração. Tais resultados dependem das variáveis e dos hormônios estudados, do fluido coletado – plasma, urina, saliva, líquido cefalorraquidiano – do horário de coleta, do número de coletas, da análise estatística utilizada, do subtipo de doença depressiva, entre outros. **Conclusão:** Os resultados não apresentam consenso em relação à atividade do eixo HPA. Considerando as variáveis estudadas, o eixo HPA, na maioria das vezes, apresenta-se disfuncional na presença da depressão.

Palavras-chave

Depressão, eixo HPA, revisão sistemática, análise crítica, medida basal, cortisol.

ABSTRACT

Objective: We performed a systematic literature review in order to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed considering the baseline measurements of the hormones of this axis and perform a critical analysis of the methodologies used. **Methods:** We performed search for articles in the databases PubMed and SciELO. In the first database, was introduced the keywords: “*depressive disorder*”, “*HPA axis*” and in the second used the terms “*depression*” or “*depressão*” and “*HHA*” or “*HPA axis*”. We limit to research in adult

Recebido em
27/2/2014
Aprovado em
31/8/2014

DOI: 10.1590/0047-2085000000031

1 Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental.

2 Programa de Assistência, Ensino e Pesquisa em Estresse, Trauma e Doenças Afetivas (EsTraDA); FMRP-USP, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento.

Endereço para correspondência: Mario Francisco Juruena
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Universidade de São Paulo, Saúde Mental
Tenente Catão Roxo, 2650
14051-140 – Ribeirão Preto, SP, Brasil
Telefax: (+55 16) 3630-7961
E-mail: juruena@fmrp.usp.br

Keywords

Depression, HPA axis, systematic review, critical analysis, baseline measurement, cortisol.

humans, in English and Portuguese, from the year 2000 until 2011. **Results:** Of the 27 selected articles, obtained HPA axis hyperactivity, unregulated activity, hypoactivity or remains unchanged. These results depend on the variables and hormones studied, collected fluid: plasma, urine, saliva, cerebrospinal fluid; the time of collection, the number of collections, the subtype of the depressive disease, among others. **Conclusion:** The results do not have consensus on HPA activity. Considering the variables studied, the HPA axis, in most cases, it appears dysfunctional in the presence of depression.

INTRODUÇÃO

A depressão é caracterizada por uma ampla gama de sintomas como: humor deprimido, perda de interesse ou de prazer, energia reduzida, levando à fadiga aumentada e atividade diminuída. Também o cansaço marcante após esforços leves é comum. Acrescenta-se, ainda, que a concentração e a atenção reduzidas e o pessimismo com o futuro e as ideias ou atos autolesivos ou suicidas são comuns^{1,2}. Além desses sintomas, o quadro é geralmente acompanhado de alterações orgânicas como os transtornos de sono, do apetite e da função sexual, da perda ou ganho de peso e do retardo ou agitação psicomotora³.

A depressão é a causa mais comum de morbidade psiquiátrica em adultos em todo o mundo. Ela tem importante consequência psicossocial e está associada ao aumento da incidência de doença cardíaca⁴, de hipertensão⁵, de diabetes⁶ e de alterações no colesterol⁷.

Um problema-chave do diagnóstico é o fato de que os elaborados sistemas de classificação hoje existentes se baseiam somente em descrições subjetivas dos sintomas. Durante o estresse agudo ocorrem respostas fisiológicas adaptativas, incluindo aumento da secreção adrenocortical de hormônios, principalmente de cortisol. A hipótese é de que a disfunção contínua do sistema do estresse, caracterizada pela hiper ou hipoatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), tem um papel em várias condições, incluindo uma gama do espectro depressivo⁸. Entre as alterações endocrinológicas em pessoas deprimidas, a alteração mais estudada é a do eixo HPA. Após um evento estressante, o hipotálamo libera o hormônio liberador da corticotrofina (CRH), que é transportado para a hipófise anterior, onde estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)⁹. Este é liberado e transportado para a glândula adrenal. Nela há produção e liberação do glicocorticoide cortisol, entre outros hormônios. Quando os níveis de cortisol estão aumentados, ocorre *feedback* negativo, levando a um efeito inibitório à liberação hormonal em um ou vários pontos de liberação dos hormônios retromencionados⁹⁻¹⁰. Os glicocorticoides, então, interagem com seus receptores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o eixo HPA, onde são responsáveis pela inibição negativa por *feedback* da secreção do ACTH pela pituitária e

do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo. Embora os glicocorticoides regulem a função de quase todos os tecidos do corpo, o efeito fisiológico mais conhecido desses hormônios é a regulação do metabolismo energético. Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides são evidentes em doses farmacológicas, ao passo que, fisiologicamente, esses hormônios possuem importante papel regulatório no sistema imunológico. Os efeitos dos glicocorticoides são mediados pelos receptores de glicocorticoides (RG). Vários estudos têm demonstrado que a função do RG se encontra prejudicada na depressão maior, resultando em reduzido *feedback* negativo mediado por RG no eixo HPA e produção e secreção aumentadas de CRH em várias regiões cerebrais possivelmente envolvidas na etiologia da depressão. O conceito da sinalização deficiente pelo RG é um mecanismo-chave na patogênese da depressão. Os dados indicam que os antidepressivos têm efeitos diretos no RG, conduzindo à função intensificada e à expressão aumentada do RG. O mecanismo de alteração desses receptores envolve também componentes não esteroides, tais como citocinas e neurotransmissores. As pesquisas nessa área estão conduzindo a novos *insights* na fisiopatologia e tratamento dos transtornos afetivos⁸⁻¹⁰.

Juruena e Cleare¹¹ revisaram a relação dos subtipos de depressão, em que atividade do eixo está aumentada em depressão crônica grave e melancólica e está diminuída em depressão atípica e sazonal. 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 autoimune na fase aguda. Esta última contribui para a estimulação do eixo HPA e reduz a inibição do *feedback* negativo pelos receptores de corticosteroides. Por outro lado, os pacientes com depressão atípica e baixa atividade do eixo HPA parecem ter estimulação aferente noradrenérgica e serotoninérgica reduzidas, possivelmente devido à reduzida síntese de serotonina (5-HT) e, ao contrário dos pacientes melancólicos, uma função prejudicada do autorreceptor da 5-HT_{1A} sem hipercortisolismo. Enquanto o debate relativo aos melhores critérios clínicos para definir depressão continuam, os dados existentes propõem que a fisiopatologia neuroendócrina é diferente, inclusive

oposta à observada em pacientes com depressão melancólica. 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 secreção do CRH em quadros melancólicos. Por outro lado, existem dados crescentes demonstrando que a hipoatividade do eixo HPA, a menor atividade do CRH, possivelmente a secreção de cortisol abaixo do normal e a diminuição da atividade das vias noradrenérgicas aferentes estão presentes em pacientes com características atípicas de depressão¹¹.

O cortisol é o hormônio principal de resposta ao estresse e alterações de seu nível de liberação ou do nível dos hormônios citados podem levar a transtornos neuroendócrinos importantes. Estudos realizados mostram que, em deprimidos, o eixo HPA pode estar alterado, apresentando sua atividade aumentada ou diminuída, ou seja, o eixo pode estar em hiperatividade ou hipoatividade, resultando em níveis basais dos hormônios desse eixo aumentados ou diminuídos respectivamente. Sua atividade também pode estar desregulada, e essa alteração pode se dar devido ao nível aumentado de um dos hormônios em diferentes horários do dia e inalterado ou diminuído em outros. Além do mais, um dos hormônios pode estar com seu nível alterado, enquanto outro não, mostrando uma desregulação do mecanismo de *feedback*^{8,9}. Em um artigo de revisão, Manica *et al.*¹² referem uma série de relatos demonstrando que alterações no eixo HPA de deprimidos causa nível plasmático alto de cortisol. O estresse causado pela depressão leva à hiperatividade do eixo HPA devido a aumento na secreção do CRH pelo hipotálamo e hiper-responsividade do córtex adrenal pelo ACTH. Segundo Holsboer e Barden¹³, a hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos mais consistentes achados em psiquiatria. Uma significativa porcentagem de pacientes tem apresentado concentrações altas de cortisol no plasma, urina e fluido cerebrospinal (FCE), uma resposta exagerada do ACTH e alargamento da pituitária e glândula adrenal, e estes se relacionam com a depressão melancólica.

Embora existam muitas pesquisas que resultam em hiperatividade do eixo HPA, existem autores cujos artigos de revisão demonstram que a resposta do eixo depende do tipo de depressão^{11,14}. Mello *et al.*¹⁵ estudaram sobre a relação entre estresse, eixo HPA e depressão e concluíram que as alterações desse eixo dependem de diversos fatores, entre eles a gravidade e o tipo de depressão, o genótipo, história de trauma na infância, temperamento e, provavelmente, resiliência.

Para avaliar o estado endócrino de uma pessoa, existem testes de laboratório que podem envolver dosagens dos níveis basais de hormônios, bem como testes dinâmicos. Em relação ao primeiro, sabemos que, ao longo dos anos, foram desenvolvidos ensaios para dosar os hormônios nos fluidos corporais. Como exemplo temos o radioimunoensaio (RIE), o ensaio imunorradiométrico (EIRM), a eletroquimiolumines-

cência (EQL), a quimioluminescência (QL), o radioensaio (RE), entre outros. Em relação aos testes dinâmicos ou de estímulo, dá-se um hormônio que estimula a liberação de outro hormônio. Quando se testa a supressão do eixo HPA, um glicocorticoide sintético como a dexametasona suprime a secreção de ACTH e, na ausência ou diminuição dele, a glândula suprarrenal ou adrenal deixa de secretar cortisol. Contrastando com pessoas com sua glândula em estado normal, pacientes deprimidos podem permanecer hipercortisolêmicos em decorrência da crônica hiperatividade do eixo HPA^{8,9}.

Em estudos pioneiros, Carrol *et al.*¹⁶ encontraram que pacientes deprimidos não apresentavam supressão ao teste de supressão da dexametasona, o que demonstrava hiperatividade do eixo HPA refletindo em hipercortisolemia. Desde então, muitos autores têm utilizado diferentes testes para avaliar o funcionamento do eixo HPA na depressão.

Sabe-se que existem formas de minimizar o viés do estudo por meio de critérios de exclusão. Para estudos do eixo HPA que visem avaliar as condições basais, devemos avaliar a condição física e excluir sujeitos que sejam usuários de mais do que 25 cigarros por dia e/ou que apresentem doença viral precedendo duas semanas ou durante o procedimento. Além disso, gravidez ou lactação, dependência de álcool e/ou drogas ilícitas e doença física e psiquiátrica significativa alteram as condições basais. Deve-se também excluir outras doenças psiquiátricas. Em relação aos participantes do grupo controle, é necessário avaliá-los por meio de uma história clínica completa e exame físico, devendo-se incluir os indivíduos saudáveis que não fizerem uso de medicações psicotrópicas e/ou hormonais (incluindo contraceptivos orais); devem ser excluídos do estudo aqueles que tiverem história pessoal ou familiar (de primeiro grau), prévia ou atual, de doença psiquiátrica, além de se realizarem testes de urina para uso de drogas ilícitas e gravidez antes do início do estudo¹⁷.

Considerando que existem controvérsias em relação ao funcionamento do eixo HPA na depressão, faz-se necessária uma busca de estudos metodologicamente bem realizados que avaliem a atividade do eixo e forneçam informações que permitam entender os motivos que levam às variadas respostas dele. Nosso objetivo é realizar revisão sistemática da literatura e avaliar criticamente os modelos metodológicos existentes nos artigos que avaliem o funcionamento do eixo neuroendócrino HPA por meio de medidas basais dos hormônios.

MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados PubMed e SciELO. Na primeira base de dados, introduziram-se as palavras-chave "*depressive disorder*" e "*HPA axis*". Evitou-se a palavra-chave "*depression*", porque ela amplia a pesquisa para qualquer assunto que envolva a palavra, sem que, necessariamente, haja o transtorno depressivo. Para a segunda

base de dados, o termo “*depression*” ou “*depressão*” foi mais adequado, porque era necessário ampliar o número de referências, além de se associarem as palavras-chave: “HHA” ou “HPA axis”. Foram utilizados os seguintes limites: pesquisa em humanos adultos, com idade superior a 18 anos, em inglês e português, a partir do ano 2000. Refinou-se a busca por meio da pesquisa sistemática nos resumos dos artigos, incluindo-se aqueles que avaliem o funcionamento do eixo neuroendócrino HPA mediante medidas basais dos hormônios em pessoas deprimidas nas bases de dados PubMed e SciELO.

Nesta revisão serão incluídos somente os estudos que fornecem informação direta do estado do eixo HPA, ou seja, por meio das medidas dos níveis dos hormônios no seu estado basal em pacientes deprimidos. Dessa forma, não serão incluídos artigos com desafios, nos quais são utilizados medicamentos ou hormônios para avaliação do funcionamento do eixo HPA. Somente serão incluídos estudos com testes, sejam eles farmacológicos ou psicológicos, se houver análise dos resultados em separado, ou seja, se no estudo houver avaliação do eixo no seu estado basal e, depois, for realizado algum teste. Somente os resultados antes do teste serão considerados para a revisão presente.

Além do descrito, os critérios de exclusão utilizados no estudo de revisão considerando as bases de dados pesquisadas, assim como o número total de artigos e o número de artigos excluídos, repetidos, incluídos e selecionados, encontram-se na figura 1.

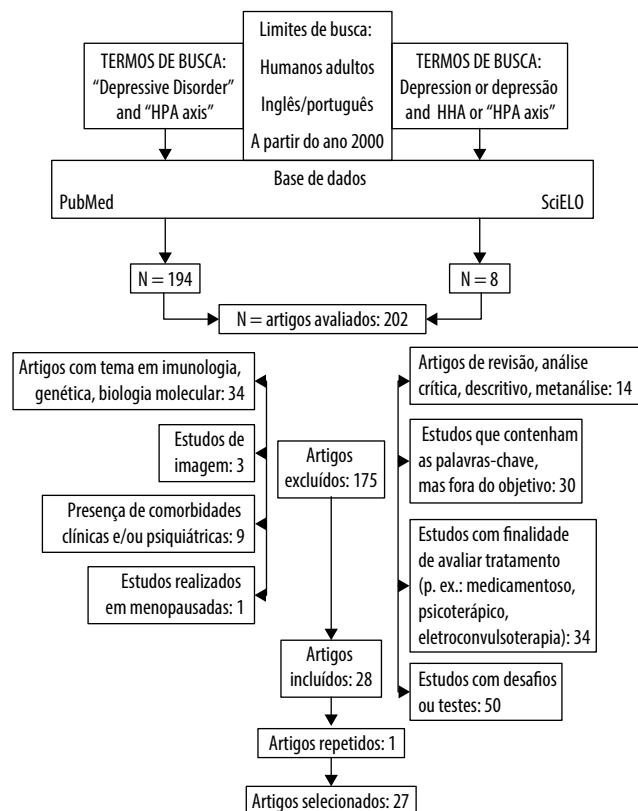


Figura 1. Metodologia de seleção dos artigos.

RESULTADOS

Dos 27 artigos selecionados, o número de publicações que avaliaram a atividade desse eixo por meio de medidas basais encontra-se como se segue na figura 2.

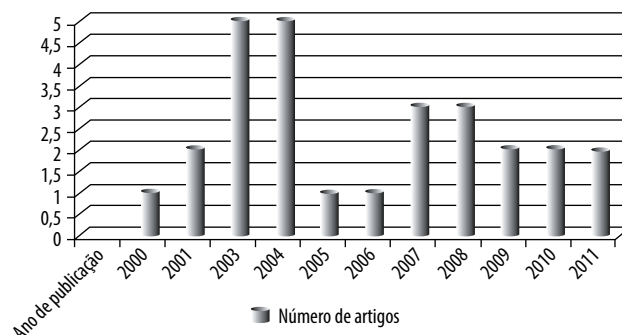


Figura 2. Distribuição dos artigos selecionados por número de publicações ao ano.

Entre os anos 2000 e 2011, tem-se que aproximadamente 60% das pesquisas realizadas sobre o tema citado ocorreram nos anos 2003-2004 e 2007-2008.

Entre os estudos, diversas foram as variáveis estudadas em deprimidos. Em 16 estudos tivemos variáveis em comum: em quatro, o paciente apresentava depressão na fase de remissão ou recuperação¹⁸⁻²¹; em outros quatro, o que tornava os estudos parecidos era o fato de terem estudado o eixo em subtipos de depressão²²⁻²⁵; em dois, estudou-se a interferência de eventos diários pelos quais passam as pessoas na atividade do eixo^{21,26}; em outros dois estudos, os autores optaram por avaliar o ritmo circadiano e/ou ultradiano do eixo^{27,28}; em mais dois estudos, verificou-se a resposta do eixo HPA em deprimidos, comparando com outra doença psiquiátrica²⁸⁻³⁰; finalmente, em dois estudos, focou-se na interferência do sistema renina-angiotensina-aldosterona no eixo HPA³¹.

As variáveis estudadas encontram-se como se segue na tabela 1.

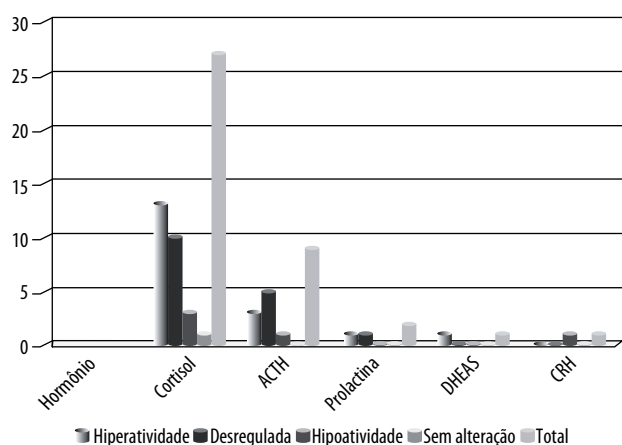
Entre os artigos, o cortisol foi estudado em todos eles¹⁸⁻⁴⁴, seguido por ACTH^{19,22,24,27,28,31,35,40} e prolactina^{29,38}. O sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)³² e o CRH³⁶ só apareceram em um estudo cada. Na maior parte dos estudos, houve hiperatividade^{18,20,22-25,29,30,32,34,42-44} ou a atividade do eixo HPA estava desregulada^{21,27,28,31,35,37,38-41}. Em poucos estudos, havia hipoatividade^{19,26,36} do eixo ou não havia alteração³³. Na figura 3 ilustramos os resultados considerando o tipo e a quantidade de hormônios estudados no total e a proporção desses hormônios em relação à atividade do eixo.

A seguir, caracterizamos os estudos, conforme a atividade do eixo, analisando os principais resultados, conforme as respostas e a função do eixo HPA em deprimidos. Busca-se, dessa forma, compreender os motivos que levaram a essas diferentes respostas.

Tabela 1. Tipos de variáveis estudadas no eixo HPA em deprimidos e número de estudos

Variável	Número de estudos
Depressão remitida	4 (14,8%)
Subtipos de depressão	4 (14,8%)
Eventos diários	2 (7,4%)
Ritmo circadiano e/ou ultradiano	2 (7,4%)
Depressão comparada com outra doença psiquiátrica	2 (7,4%)
SRAA	2 (7,4%)
Gravidade da depressão	1 (3,7%)
Fases do ciclo menstrual	1 (3,7%)
Sintomas dissociativos	1 (3,7%)
Diferenças entre homens e mulheres	1 (3,7%)
Tentativa de suicídio	1 (3,7%)
Curso da depressão	1 (3,7%)
Variabilidade intraindividual	1 (3,7%)
Análise estatística	1 (3,7%)
Ultrarrisco para psicose	1 (3,7%)
Perfil lipídico e adiposidade	1 (3,7%)
Vulnerabilidade biológica	1 (3,7%)
Pulsatidade do hormônio	1 (3,7%)
Total	*26 (96,23%)

* A soma de variáveis é de 28, porque em dois estudos usaram-se duas variáveis. A soma de estudos que utilizou de variáveis na depressão foi de 26 (96,23%). Em um estudo, relacionou-se apenas a depressão com o eixo HPA, sem associar alguma variável específica.

**Figura 3.** Proporção dos hormônios estudados em relação à atividade do eixo e ao total dos estudos.

Considerando os 13 estudos que geraram a hiperatividade, temos que a faixa etária variou de 18 até 66 anos de idade, predominando o sexo feminino em todos os estudos, exceto um²² em que no grupo controle havia mais homens (52,94%). O número de participantes variou de 12 a 1.029, e em 9^{18,20,22-24,29,30,32,44} estudos esse número não ultrapassou 100 e em quatro^{25,34,42,43} estudos havia mais de 100 pessoas estudadas. Nove estudos^{18,22,24,25,30,32,34,44} eram do tipo caso-controle, prospectivo; dois^{42,43} estudos eram do tipo coorte

prospectivo e dois^{23,29} estudos eram prospectivos não controlados. Em todos os estudos, o diagnóstico de depressão foi baseado nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). As escalas aplicadas para avaliar a gravidade da depressão foram a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em quatro estudos, e em dois estudos a escala era de 17 itens^{20,32} e em um²² era de 21 itens. Em um³⁴ desses estudos, associou-se à HAM-D de 17 itens o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Em quatro^{18,23,24,44} estudos utilizou-se a Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), em três^{25,42,43}, o Inventário de Sintomatologia Depressiva (IDS), e em dois^{29,30}, o BDI-II. A gravidade da depressão variava de moderada a grave. Entre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos^{18,20,22-25,29,30,32,34,42-44}, seguido pelo ACTH^{4,25,35}, prolactina³⁸ e DHEA-S³². Considerando esses cinco estudos, dois hormônios diferentes foram avaliados, sendo três^{22,24,25} com cortisol e ACTH, um com cortisol e prolactina²⁹ e outro com cortisol e DHEA-S³². Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: plasma^{22-24,29,32}, saliva^{18,20,29,30,42-44} e urina³⁴. Em sete estudos, os participantes usaram medicamentos antidepressivos^{23,25,29,32,43,44}, benzodiazepínicos^{23,32,43,44}, antipsicóticos²³ e anticoncepcionais³². Entre esses, em dois estudos^{43,44} foram usados antidepressivo e benzodiazepínico, em outros dois^{25,29}, somente antidepressivo; em um³² estudo foram usados três medicamentos (antidepressivo, benzodiazepínico e anticoncepcional) e em outro²³ foram usados antidepressivo, benzodiazepínico e antipsicótico. Em seis estudos^{18,20,24,30,34}, não houve uso de medicamento nos dias próximos da coleta de dados. Para avaliar o nível de hormônio estudado, o número de amostras variou de 1 até 144 em um dia.

Levando-se em conta os 10 estudos que encontraram uma resposta desregulada do eixo HPA, a faixa etária variou de 18 a 74 anos. Quanto à proporção homem/mulher, o sexo feminino predominou em três estudos^{21,31,39} e o masculino, em outros três^{27,35,41}. Dois^{28,38} estudos foram realizados somente com mulheres e um⁴⁰ somente com homens, e em um³⁷ estudo não houve informação quanto ao gênero dos participantes. O número de participantes variou de 7 a 77. Nove^{21,27,28,31,35,37-40} estudos eram do tipo caso-controle, prospectivo e um⁴¹ estudo era prospectivo não controlado. Em oito estudos, o diagnóstico de depressão foi realizado por meio dos critérios diagnósticos do DSM-IV^{21,28,31,35,37-39,41}; em dois^{27,40} foi baseado no DSM III-R. A escala HAM-D foi aplicada para avaliar a gravidade da depressão em nove estudos (em dois^{27,40} estudos foi utilizada a HAM-D de 21 itens e em um²¹, a de 17. Nos outros estudos^{28,31,35,37,41} não se especificou de quantos itens a escala era e em um³⁹ desses foram utilizados a HAM-D e o BDI-II e a MADRS em um³⁸, e a gravidade da depressão variava de moderada a grave. Entre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos, seguido pelo ACTH^{27,28,31,35,40}

e prolactina³⁸. Considerando esses seis estudos, dois hormônios diferentes foram avaliados, sendo cinco com cortisol e ACTH^{27,28,31,35,40} e um com cortisol e prolactina³⁸. Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: plasma^{27,31,35,37,38,40,41}, saliva^{21,39} e urina²⁸, e nenhum estudo utilizou de mais de um fluido. Em quatro^{21,35,39,41} estudos, os medicamentos mais utilizados foram antidepressivos^{21,35,39,41}, benzodiazepínicos^{21,35,39,41}, antipsicóticos^{21,35}, estabilizadores de humor³⁵ e anticoncepcionais^{21,39}. Em seis estudos^{27,28,31,37,38,40}, não houve uso de medicamentos. Para avaliar o nível de hormônio estudado, o número de amostras variou de 1 até 72 em um dia.

Em relação aos três estudos que geraram hipoatividade do eixo HPA, temos que a faixa etária variou de 29 a 61 anos e o sexo feminino predominou em todos eles. O número de participantes variou de 16 a 45. Os três estudos eram do tipo caso-controle, prospectivo. Em dois estudos^{19,26}, o diagnóstico de depressão foi realizado por meio dos critérios diagnósticos do DSM-IV; em um³⁶, foi baseado no DSM-III. A HAM-D foi aplicada para avaliar a gravidade da depressão em todos. Os deprimidos apresentaram depressão moderada a grave. Entre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos, seguido pelo CRH³⁶. Em um³⁶ estudo, dois hormônios

diferentes foram avaliados, sendo eles o cortisol e o CRH. Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: saliva^{19,26,36}, urina^{19,36} e fluido cerebrospinal³⁶; em três^{19,26,36} estudos foram utilizados saliva, em dois^{19,36}, urina e em um³⁶, FCE. Em dois^{26,36} estudos, os participantes usaram medicamentos, em um¹⁹, não. Para avaliar o nível de hormônio estudado, o número de amostras variou de 1 a 10 por dia.

Em relação ao estudo que não gerou alteração da atividade do eixo, temos que a faixa etária variou de 22 a 40 e somente foram estudadas pessoas do sexo feminino. O número de participantes variou de 12 a 15. O estudo era caso-controle, prospectivo. O diagnóstico foi baseado nos critérios diagnósticos do DSM-IV e não foi referida a escala utilizada para avaliação da gravidade da depressão. O hormônio avaliado foi o cortisol na saliva. As participantes usaram medicamentos tanto antidepressivos quanto benzodiazepínicos, e o número de amostras foi de 12 por dia, repetidas por quatro vezes ao longo de um mês.

Os principais resultados encontrados nos 27 estudos selecionados como descrito anteriormente se encontram na tabela 2.

Entre os principais medicamentos utilizados pelos participantes, tivemos os antidepressivos, os benzodiazepínicos, os

Tabela 2. Distribuição dos resultados segundo a atividade do eixo

	Hiperatividade: 13 (48,15%)	Desregulada: 10 (37,04%)	Hipoatividade: 03 (11,11%)	SA: 01 (3,7%)
Idade (anos)	18-66	18-74	29-61	22-40
Sexo	53,8%-77% F	50-85,71% F (03E) 54,4-60,9% M (03E) 100% F (02E) 100% M (01E) 01E: SI	51,42%-68,75% F	100% F
Nº de participantes	Até 100: 09 (69,23%) > 100: 04 (30,77%)	Até 100: 10 (100%)	Até 100: 3 (100%)	Até 100: 01 (100%)
Tipo de estudo	CC: 11 (84,62%) NC: 02 (15,38%)	CC: 09 (90%) NC: 01 (10%)	CC: 03 (100%)	CC: 01 (100%)
Hormônio	Cortisol: 13 (100%) ACTH: 03 (23,07%) Prolactina: 01 (7,69%) DHEAS: 01 (7,69%)	Cortisol: 10 (100%) ACTH: 5 (50%) Prolactina: 01 (10%)	Cortisol: 03 (100%) ACTH: 01 (33,33%) CRH: 01 (33,33%)	Cortisol: 01 (100%)
Técnica	RIE: 06 (46,15%) ELISA: 03 (23,08%) QL: 02 (15,38%) EQL: 02 (15,38%) EIRM: 01 (7,69%) CLAP: 01 (7,69%)	RIE: 08 (80%) EIRM: 04 (40%) RE: 01 (10%) QL: 01 (10%)	RIE: 03 (100%)	RIE: 01 (100%)
Fluido	Saliva: 06 (46,15%) Plasma: 05 (38,46%) Urina: 02 (15,38%)	Plasma: 07 (70%) Saliva: 02 (20%) Urina: 01 (10%)	Saliva: 02 (66,64%) Urina: 01 (33,33%) FCE: 01 (33,33%)	Saliva: 01 (100%)
Uso de medicamentos	Sim: 07 (53,85%) Não: 06 (46,15%)	Sim: 04 (40%) Não: 06 (60%)	Sim: 1 (33,33%) Não: 2 (66,64%)	Sim: 01 (100%)
Amostragem por dia	01-144 medidas	01-72 medidas	01-10 medidas	12 medidas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CC: caso-controle; CLAP: cromatografia líquida de alta performance; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; CRH: hormônio liberador da corticotrofina; E: estudo; EIRM: ensaio imunorradiométrico; EQL: eletroquimioluminescência; F: feminino; FCE: fluido cerebrospinal; M: masculino; Nº: número; NC: não controlado; QL: quimioluminescência; RE: radioensaio; RIE: radioimunoensaio; SA: sem alteração; SI: sem informações.

antipsicóticos, os anticoncepcionais e os estabilizadores de humor, totalizando 14^{18,19,21-24,26,29,32,33,35,36,39,41} estudos em que os pacientes utilizaram medicamentos entre os 27 estudados. Se verificarmos o uso de medicamentos e a atividade do eixo, teremos que a maioria dos estudos^{28,20,22,23,29,32,34} resultou em resposta hiperativa do eixo HPA; quatro^{21,35,39,41} em desregulação do eixo, dois^{26,36} em hipoatividade e um estudo³³ em que se usou medicamento, e a resposta foi a atividade inalterada. Veja figura 4, na qual se verificam as proporções dos medicamentos adotados e a resposta do eixo HPA.

Os estudos apresentaram critérios de exclusão adequados, porém para cada estudo algum critério faltou; entre os mais comuns, citam-se: uso de cigarro, antidepressivo tricíclico, uso de anticoncepcional e substâncias de abuso, não exclusão de outras doenças psiquiátricas e, para o grupo controle, além do citado, não exclusão de história familiar de depressão e/ou história passada de depressão.

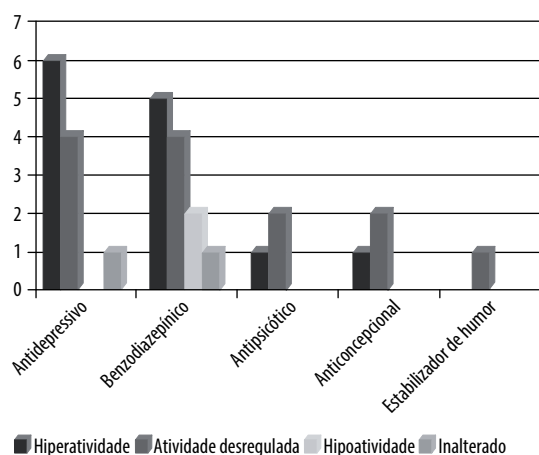


Figura 4. Medicamentos usados e atividade do eixo.

DISCUSSÃO

Há, ainda, muita controvérsia na literatura estudada quanto à atividade do eixo HPA na depressão, mas observa-se que, na maioria dos estudos, houve alteração na atividade dele, estando essa aumentada, desregulada ou diminuída. Em revisão⁴⁵, alguns estudos confirmaram a hipercortisolemia em depressão melancólica e psicótica. Nessa revisão, os autores relataram o estudo de Joyce *et al.*⁴⁶, que demonstraram que os níveis plasmáticos de cortisol são maiores em pacientes deprimidos em comparação a controles saudáveis, assim como em pacientes deprimidos com sintomas melancólicos quando comparados àqueles sem sintomas melancólicos. Outros estudos^{47,48} afirmaram que a depressão psicótica é o subtipo mais associado à hipercortisolemia, e a não supressão do cortisol após o TSD (teste de supressão pela dexametasona). Além do mais, Van Wijnen *et al.*⁴⁹ encontraram resultados anormais no TSD, em cerca de 50% dos 130 pacientes em estudo, sobre anormalidades biológicas em pacientes deprimidos. Ainda, nessa revisão, encontraram que

em estudos⁵⁰ a hipercortisolemia (basal ou em resposta ao TSD) é evidente em pacientes com depressão maior e tem sido relacionada a diversas alterações comportamentais, como distúrbios do sono, lassidão, diminuição da atenção, diminuição da libido, distúrbios psicomotores, ansiedade e ideação suicida. No entanto, há dificuldades para interpretar esses dados, pois os estudos analisados demonstram que em muitos estudos os pacientes deprimidos não são hipercortisolêmicos⁵⁰.

Para entender os motivos que levaram a respostas diferentes do eixo HPA em deprimidos, é fundamental observar como os estudos foram realizados. Nos 27 artigos estudados, investigou-se o eixo, porém considerando diferentes variáveis, o que impede comparar os resultados dos diferentes estudos entre si. Além dessas diferenças, tais resultados dependem dos hormônios estudados, do fluido coletado (plasmático, urinário, salivar, cerebrospinal), do horário de coleta, do número de coletas, da análise estatística utilizada, do número, sexo e idade dos participantes, dos critérios de inclusão e exclusão, entre outros.

Apesar de algumas semelhanças apresentadas nos 16 estudos em que tivemos variáveis em comum, diferenças em cada estudo, como metodologia adotada, hormônio estudado e presença de subtipos diferentes de depressão, também não permitiram a comparação dos resultados.

A faixa etária nos diferentes estudos variou amplamente de um extremo a outro, podendo ser um dos motivos para as variadas respostas do eixo HPA. Há estudos que mostraram que há diminuição da resposta do cortisol ao acordar (RCA: normalmente são retiradas amostras do cortisol salivar após o participante acordar, ou seja, no tempo zero e a cada 15 minutos até completar 1 hora), conforme a idade⁵¹⁻⁵³, bem como o DHEA-S geralmente declina com a idade⁵⁴.

Em relação a pesquisas realizadas somente com homens ou somente com mulheres, sabe-se que, na diferença entre sexos, as mulheres possuem maior reatividade do eixo a rejeição social, enquanto os homens reagem mais a estressor relacionado à realização pessoal⁵⁵⁻⁵⁷. Além do mais, existe diferença estrutural entre sexos (morfologia, tipo e número de sinapses) e diferença no funcionamento fisiológico (apoptose, sinaptogênese e processos dendríticos) na regulação da atividade do eixo HPA, que são alteradas pela interação com idade e severidade da doença⁵⁸. Dessa forma, não há como generalizar os dados desses estudos quanto à reatividade do eixo quando se considera somente um dos sexos.

Nos estudos, podemos observar grande variação no número dos participantes, desde amostras muito pequenas até grandes amostras, diferenças no método de análise dos resultados e diferenças entre os indivíduos. Segundo Posner *et al.*²⁷, as razões para achados variáveis a respeito da regulação do cortisol e ACTH na depressão não estão claras. Pode-se incluir a frequência de amostragem, de métodos de análise e heterogeneidade do paciente. Ainda considerando

essas diferenças, quanto menor a amostra, mais difícil generalizar os resultados.

O uso de medicamentos para realização de pesquisa para avaliação do eixo HPA permanece contraditório. Sabe-se que, em alguns estudos, os pacientes usaram benzodiazepínicos, porém estes podem inibir o CRH e suprimir a secreção de cortisol e ACTH. Segundo Ekstrom *et al.*⁵⁹ e Kostoglou-Athanassiou *et al.*⁶⁰, o uso de contraceptivo oral diminui o nível plasmático de vasopressina (substância que exerce influência no eixo HPA), e segundo Amin *et al.*⁶¹, há aumento do nível de cortisol. Em alguns estudos, o uso de droga antipsicótica pode influenciar o nível de cortisol e arginina-vasopressina plasmático^{62,63}. Antidepressivos tricíclicos podem afetar o eixo HPA⁴².

Por outro lado, o uso de medicamento pode agir melhorando os sintomas depressivos, influenciando o estado mental e a atividade neuroendócrina. Contrariamente, em 13 estudos, tanto os realizados em pacientes deprimidos como em deprimidos na fase de recuperação e remissão, os participantes não usaram medicamentos, nesse caso, não houve influência de drogas no eixo.

Há algumas semelhanças quando se considera a totalidade dos artigos: em sua grande maioria, o estudo foi caso-controle, o cortisol foi avaliado em todos, sendo a saliva e o plasma os fluidos mais pesquisados. A técnica mais utilizada foi o RIE; os questionários e escalas, em sua maioria, foram baseados nos critérios diagnósticos do DSM-IV e Hamilton, respectivamente; e a intensidade da depressão variava de moderada a grave. Mesmo assim, as respostas do eixo foram diferentes. Dos quatro²²⁻²⁵ estudos que pesquisaram subtipos de depressão, dois envolveram a depressão melancólica^{22,24}, resultando em hiperatividade do eixo; esse achado vai ao encontro do estudo⁶⁴ que investigou 40 deprimidos melancólicos e encontrou nível mais alto de cortisol em 80% dos participantes. Segundo uma recente revisão de estudos latino-americanos⁶⁵, o diagnóstico de melancolia foi baseado em uma psicopatologia e psiconeuroendocrinologia próprias e reconhecido como um transtorno de humor distinto e merecedor de uma atenção e tratamento específicos nos sistemas de classificação. Nessa revisão, encontrou-se que a depressão maior típica (melancólica) caracteriza-se por ativação excessiva dos sistemas fisiológicos de estresse, do sistema noradrenérgico no *locus coeruleus* e do eixo HPA.

Considerando-se o exposto, a realização dessa revisão traz como possíveis implicações futuras o desenvolvimento de novas metodologias para avaliação do eixo. Entre elas, se considerarmos apenas o eixo em si, devemos considerar a importância de inserir no estudo todos os critérios de exclusão já mencionados, minimizando-se o viés do estudo. Porém, é importante considerar que existem outras diferenças que podem influenciar no estudo. Ou seja, a interação biológico-ambiente. Entre elas, conforme Mello *et al.*¹⁵, tem-se: a hereditariedade; o ambiente na infância, podendo levar a

traumas; o temperamento, que dá ao indivíduo a capacidade de lidar com o ambiente; a resiliência, que pode explicar os diferentes tipos de respostas ao mesmo evento estressante. A união desses diversos fatores poderia gerar metodologias mais adequadas no estudo do eixo HPA.

CONCLUSÃO

Em relação aos 27 artigos apresentados, verifica-se que foram estudadas diferentes variáveis que podem alterar a atividade do eixo HPA. Em sua maioria, a atividade do eixo HPA em deprimido está aumentada ou desregulada, mas, apesar de algumas semelhanças entre os artigos, tivemos, também, atividade diminuída ou inalterada. Mais estudos são necessários para avaliar a atividade do eixo HPA, por meio de medidas basais. Replicação dos estudos viabilizaria a comparação dos resultados.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Lúcia Helena Moraes Vilela e Mario Francisco Juruena

– Contribuíram substancialmente na elaboração do artigo e na revisão crítica do seu conteúdo intelectual e aprovaram sua versão final a ser publicada.

Lúcia Helena Moraes Vilela – Contribuiu substancialmente na elaboração do artigo e na revisão crítica do seu conteúdo intelectual e aprovaram sua versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (Faepa), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), pelo apoio na realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. 351p. (Tradução de: The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines.)

2. Associação Psiquiátrica Americana. Critérios diagnósticos do DSM-IV: referência rápida. Tradução de Dayse Batista. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 155-91. (Tradução de: Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV.)
3. Akiskal HS. Transtornos do humor: características clínicas. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Tratado de psiquiatria. 6ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p. 1231-60.
4. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66(6):802-13.
5. Farmer A, Korszun A, Owen MJ, Craddock N, Jones L, Jones I, et al. Medical disorders in people with recurrent depression. *Medical disorders in people with recurrent depression.* *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):351-5.
6. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):317-29.
7. Veen G, Giltay EJ, Derijk RH, Van Vliet IM, Van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism.* 2009;58(6):821-7.
8. Juruena MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav.* 2013. pii: S1525-5050(13)00553-2. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.10.020. [Epub ahead of print]
9. Juruena MF, Cleare AJ, Bauer ME, Pariante CM. "Molecular mechanism of GR sensitivity and relevance for affective disorders". *Acta Neuropsychiatr.* 2003;15:354-67.
10. Tofoli SMC, Baes Cristiane VW, Martins CMS, Juruena M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci.* 2011;4(2):229-34.
11. Juruena MF, Cleare AJ. [Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S19-26.
12. Manica ALM, Leães CGS, Frey BN, Juruena MF. The role of depression in coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73(2):244-50.
13. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev.* 1996;17(2):187-205.
14. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(3):189-201.
15. Mello AF, Juruena MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, et al. Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(1):S13-8.
16. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenal cortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(9):1039-44.
17. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry.* 2009;194(4):342-9.
18. Aubry JM, Jermann F, Gex-Fabry M, Bockhorn L, Van Der Linden M, Gervasoni N, et al. The cortisol awakening response in patients remitted from depression. *J Psychiatr Res.* 2010;44(16):1199-204.
19. Ahrens T, Deuschle M, Krumm B, Van Der Pompe G, Den Boer JA, Lederbogen F. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosom Med.* 2008;70(4):461-77.
20. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1890-1.
21. Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, Devries MW. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(2):258-65.
22. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanes HA, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(Suppl 433):90-103.
23. De Winter RF, Van Hemert AM, Derijk RH, Zwiderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, et al. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):140-7.
24. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3): 305-11.
25. Wardenaar KJ, Vreeburg SA, Van Veen T, Giltay EJ, Veen G, Penninx BW, et al. Dimensions of depression and anxiety and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry.* 2011;69(4):366-73.
26. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2003;65(5):836-41.
27. Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalezhan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):755-60.
28. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology.* 2000;25(2):267-76.
29. Bob P, Fedor-Freybergh P, Jasova D, Bizik G, Susta M, Pavlat J, et al. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. *Med Sci Monit.* 2008;14(10):CR499-504.
30. Stanton BR, David AS, Cleare AJ, Sierra M, Lambert MV, Phillips ML, et al. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with depersonalization disorder. *Psychiatry Res.* 2001;104(1):85-9.
31. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls: a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry.* 2003;29:3-15.
32. Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res.* 2004;128(2):117-22.
33. Bao AM, Ji YF, Van Someren EJ, Hofman MA, Liu RY, Zhou JN. Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression. *Horm Behav.* 2004;45(2):93-102.
34. Grant MM, Friedman ES, Haskett RF, Riso LP, Thase ME. Urinary free cortisol levels among depressed men and women: differential relationships to age and symptom severity? *Arch Womens Ment Health.* 2007;10(2):73-8.
35. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):275-81.
36. Lindqvist D, Isaksson A, Träskman-Bendz L, Brundin L. Salivary cortisol and suicidal behavior – A follow-up study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(8):1061-8.
37. Mathew SJ, Coplan JD, Goetz RR, Feder A, Greenwald S, Dahl RE, et al. Differentiating depressed adolescent 24h cortisol secretion in light of their adult clinical outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(7):1336-43.
38. Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004;127(3):217-26.
39. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatric Res.* 2004;126(1):1-13.
40. Posener JA, DeBattista C, Veldhuis JD, Province MA, Williams GH, Schatzberg AF. Process irregularity of cortisol and adrenocorticotropic secretion in men with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(9):1129-37.
41. Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P, Yuen HP, Wood SJ, Pantelis C, et al. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatry Res.* 2007;41(7):561-9.
42. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, Van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, Van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617-26.
43. Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJ, Van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, et al. Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry.* 2010;197(3):180-5.
44. Veen G, Giltay EJ, Derijk RH, Van Vliet IM, Van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism.* 2009;58(6):821-7.
45. Alheira FV, Brasil MAA. O papel dos glicocorticoides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. *Rev Psiquiatr.* 2005;27(2):177-86.
46. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament and hypercortisolemia in depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151(2):195-8.
47. Stefos G. [Neuroendocrine tests and sleep EEG anomalies in psychotic depression]. *Acta Psychiatr Belg.* 1993;93:311-21.
48. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1997;154(11):1497-503.
49. Van Wijnendaele R, Hubain P, Dramaix M, Mendlewicz J, Linkowski P. Influence of depressive history on biological parameters in major depression. *Encephale.* 2002;28(1):51-8.
50. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med.* 1999;61(5):698-711.

51. Ice GH. Factors influencing cortisol level and slope among community dwelling older adults in Minnesota. *J Cross Cult Gerontol.* 2005;20(2):91-108.
52. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(1):35-47.
53. Lasikiewicz N, Hendrickx H, Talbot D, Dye L. Exploration of basal diurnal salivary cortisol profiles in middle-aged adults: associations with sleep quality and metabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(2):143-51.
54. Kroboth PD, Firoozeh SS, Pittenger A, Fabian TJ, Frye F. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(4):327-48.
55. Kirschbaum C, Wuest S, Helhammer D. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med.* 1992;54(6):648-57.
56. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol.* 2005;69(1):113-32.
57. Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry.* 2002;52(4):318-27.
58. Halbreich U, Lumley LA. The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance. *J Affect Disord.* 1993;29(2-3):159-73.
59. Ekstrom P, Akerlund M, Forsling M, Kindahl H, Laudanski T, Mrugacz G. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment: effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(8):680-4.
60. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(2): 209-16.
61. Amin ES, El Sayed MM, El Gamel BA, Nayel SA. Comparative study of the effect of oral contraceptives containing 50 microgram of estrogen and those containing 20 microgram of estrogen on adrenal cortical function. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(7):831-3.
62. Gattaz WF, Hannak D, Beckmann H. Increased CSF cortisol levels after neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 1985;10(3):351-4.
63. Raskind MA, Courtney N, Murburg MM, Backus FI, Bokan JA, Ries RK, et al. Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1987;22(4):453-62.
64. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord.* 2007;100(1-3):65-73.
65. Juruena MF, Calil HM, Fleck M, Del Porto JA. Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(Suppl 1):S37-47.