

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLAVIANI C. FERREIRA DE SANTANA

DEPRESSÃO EM MULHERES E ASSOCIAÇÃO ENTRE EIXO HIPOTÁLAMO –
PITUITÁRIA – ADRENAL E ESTRESSE NA INFÂNCIA

CURITIBA

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLAVIANI C. FERREIRA DE SANTANA

| DEPRESSÃO EM MULHERES E ASSOCIAÇÃO ENTRE EIXO HIPOTÁLAMO
– PITUITÁRIA – ADRENAL E ESTRESSE NA INFÂNCIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado Disciplina TCC II como
requisito parcial à conclusão do
Curso de Biomedicina, Setor de
Ciências Biológicas, Universidade
Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr^a.
Claudia Maria Sallai Tanhoffer.

Co – orientador: Dr. Edson Tanhoffer

CURITIBA
2016

TERMO DE APROVAÇÃO

FLAVIANI C. FERREIRA DE SANTANA

DEPRESSÃO EM MULHERES E ASSOCIAÇÃO ENTRE EIXO HIPOTÁLAMO
– PITUITÁRIA – ADRENAL E ESTRESSE NA INFÂNCIA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial para
conclusão do Curso de Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dra. Claudia Maria SallaiTanhoffer.

Departamento de Fisiologia

Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr Diego de Carvalho

Biociências e Saúde

Universidade do Oeste de Santa Catarina

Prof. Dr. Bruno Martynhak

Departamento de Fisiologia

Universidade Federal do Paraná

Curitiba

2016

RESUMO

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever o transtorno depressivo sob a perspectiva de diferenças entre homens e mulheres e explorar a hipótese que relaciona alterações do eixo HPA, eventos adversos na infância e depressão. Verificou-se que mulheres tem maiores chances de desenvolverem depressão, na proporção aproximada de 2:1. Verificou-se também que alterações do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) são frequentemente encontradas em pacientes deprimidos e que eventos adversos na infância podem sensibilizar o eixo á posteriores eventos estressores, sugerindo que esta associação pode ser, em parte, responsável pela maior prevalência de depressão em mulheres.

PALAVRAS CHAVE: depressão, mulheres, homens, eixo HPA, cortisol, estresse, eventos adversos na infância, neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

This literature review aims to describe the depressive disorder from the perspective of gender differences and to explore the hypothesis that relates HPA axis changes, adverse events in childhood and depression. It has been found that women are more likely to develop depression, in the approximate ratio of 2:1. It was also found that changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis are frequently found in depressed patients and that adverse events in childhood may sensitize the axis to later stressful events, suggesting that this association may be partly responsible for the greater prevalence of depression in women.

KEYWORDS: depression, women, men, HPA axis, cortisol, stress, early life adverse events, neurodevelopment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS.....	8
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3 3. MATERIAL E MÉTODOS.....	9
4. DEPRESSÃO.....	10
4.1 DEPRESSÃO - ASPECTOS GERAIS.....	10
4.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
4.3 .SOBRE A VERACIDADE DOS DADOS.....	12
4.4 DIFERENÇAS NA EXPRESSÃO CLÍNICA.....	12
5. EIXO HPA, DEPRESSÃO E EVENTOS ADVERSOS.....	14
5.1 O EIXO HPA.....	14
5.2 DEPRESSÃO E O EIXO HPA.....	15
5.3 ESTRESSE NA INFÂNCIA E O EIXO HPA.....	16
5.4 MULHERES E EVENTOS ADVERSOS EM FASES PRECOCES DA VIDA.....	17
6. CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS.....	20

1.INTRODUÇÃO

Desordens psicológicas apresentam alta prevalência e altíssimo impacto social e econômico. Estudar todos os aspectos dessas doenças é de suma importância na área biomédica. Observações clínicas e epidemiológicas revelam importantes diferenças na prevalência e na expressão de transtornos em homens e mulheres. Por exemplo; o curso da esquizofrenia é mais severo em homens e o início se dá de 3-5 anos antes, a prevalência de depressão e ansiedade é aproximadamente o dobro em mulheres (VIVEROS MP, 2012).

A depressão maior particularmente gera grandes impactos sociais e econômicos, sendo atualmente a principal causa de incapacidade no mundo afetando cerca de 350 milhões de pessoas de todas as idades. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

Como citado anteriormente, mulheres estão em maior risco de desenvolver depressão. Com o objetivo de melhor compreender tal fato, este trabalho primeiramente descreve a depressão, destacando as diferenças de entre homens e mulheres e posteriormente, concentra-se em verificar as alterações do eixo hipotálamo–pituitária–adrenal (HPA) em pacientes deprimidos, bem como as alterações do mesmo eixo em pacientes vítimas de eventos adversos no início da vida, destacando que mulheres tem maiores chances de passarem por abuso (SEDLAK & BROADHURST 1996), sugerindo uma associação entre esses fatores e a maior prevalência de depressão em mulheres.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Explorar a hipótese que relaciona depressão, distúrbios do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e eventos adversos na infância, considerando as diferenças entre homens e mulheres.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os sintomas, a prevalência, os tipos e as diferenças estatísticas do transtorno depressivo sob enquadramento das diferenças entre sexos que são apresentadas na literatura;
- Buscar na literatura evidências que expliquem a teoria de associação entre depressão e alterações do eixo HPA e eventos adversos na infância, destacando nesse contexto a maior vulnerabilidade das mulheres à depressão.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi baseada na literatura científica, portanto, desenvolvido a partir de material já existente. Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), NCBL (Nacional Center for BiothechnologyInformation, SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo, utilizados como descritores: Depressive Disorder, Major; Depressive Disorder, Depression, Acute_Disease, Chronic_Disease, Depression, Postpartum, Women's Health, Antidepressive_Agents/therapeutic use, Antidepressive, Male and Female differences, epidemiology, Puberty_and_depression, HPA axis, early life events, e stress.

4. DEPRESSÃO

4.1 DEPRESSÃO - ASPECTOS GERAIS

Pelo menos 350 milhões de pessoas vivem com depressão e essa é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

O transtorno depressivo se manifesta por uma combinação de sintomas afetivos, cognitivos e somáticos: humor persistentemente triste, ansioso ou “vazio”, sentimentos de desespero, pessimismo, culpa, desvalia, impotência, perda do interesse ou prazer em atividades que eram anteriormente apreciadas (anedonia), perda ou ganho de peso significativa, fadiga, sintomas físicos persistentes que não respondem a tratamento, como dores crônicas, dificuldade de concentração e idealização suicida. (ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA, 2009).

A classificação em subtipos de depressão se dá considerando a duração, intensidade e a provável etiologia. O quinto Manual de Diagnostico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) separa “transtornos depressivos” de transtorno bipolar e transtornos relacionados, e dispõe alguns subtipos: depressão pós-parto, transtorno de desregulação de humor (transtorno bipolar infantil), transtorno disfórico pré menstrual (TDPM), transtorno depressivo induzido por substâncias, transtorno depressivo inespecífico e os principais subgrupos são:

- Transtorno Depressivo Recorrente (distimia): caracterizado por sintomas de menor intensidade, porém de maneira crônica a maior parte do dia, quase todos os dias, pelo menos 2 anos.

- Transtorno Depressivo Maior (TDM): apresenta-se em maior intensidade. As chances de reincidência aumentam com o número e intensidade de episódios depressivos anteriores, 50% a 85% dos pacientes apresentam um segundo episódio, posteriormente a três episódios as chances de ter mais um são de 90% (BAUER et al., 2009).

De acordo Com DSM-5 a persistência de 5 a 9 sintomas por mais de duas semanas caracteriza o diagnóstico.

A depressão maior pode anteceder a depressão recorrente, bem como o paciente pode apresentar as duas variações simultaneamente (BAUER et al., 2009).

É importante destacar também que além do comprometimento social e profissional, mais da metade dos suicídios acontecem no contexto de depressão (VIVEROS MP, 2012). De acordo com a OMS acontecem aproximadamente 14.5 suicídios a cada 100,000 pessoas, fato que posiciona o suicídio entre as 10 principais causas de morte em todas as idades, entre jovens de 15-29 anos é a segunda causa de morte. (JOSÉ MANOEL BERTOLOTE, 2002)

4.2 EPIDEMIOLOGIA

Um dos dados mais recorrentes na epidemiologia e na literatura de transtornos psiquiátricos é quanto a maior prevalência de depressão em mulheres. As chances de uma mulher sofrer de depressão e distímia é duas vezes maior que um homem: (Research Agenda for Psychosocial and Behavioral Factors in Women's Health, 1996). Depressão é considerado o risco de saúde mental mais significativa para mulheres, especialmente em mulheres jovens e em idade fértil. (GLIEDI & KOFMAN, 1995) e aproximadamente 70% das prescrições para antidepressivos são dadas as mulheres, frequentemente com diagnóstico e monitoramento inadequado. (MCGRATH et al., 1990).

Estudos sobre depressão entre crianças e adolescentes indicam que a diferença entre homens e mulheres na prevalência inicia-se entre 11 e 15 anos, persiste na fase adulta e se torna menor em idosos. (VIVEROS MP, 2012). Apesar disso sugerir que a alta prevalência em mulheres se deve a alterações de hormônios sexuais, ainda não foi estabelecido um efeito direto dessas alterações na etimologia do transtorno, além disso, o surgimento da diferença entre homens e mulheres na depressão não é constante em todos os grupos étnico-raciais, sugerindo que apenas o fator hormonal na puberdade não justifica a prevalência (KESSLER, 2003).

4.3 SOBRE A VERACIDADE DOS DADOS

É importante enfatizar que os dados que apontam para maior prevalência da depressão em mulheres foram revistos. Existiu o questionamento quanto a viés de auto relatório, ou seja, mulheres poderiam estar mais dispostas a admitir sua depressão para um entrevistador ou para si mesmas. Esse questionamento foi refutado, considerando que prevalência semelhante foi encontrada em estudos que usam outros meios para apuração de dados, como relato de informantes, e métodos psicométricos para avaliar os fatores de polarização potenciais, tais como a mentir e dizer sim. Outra consideração relevante: sintomas como distúrbios de sono, de apetite e falta de energia são menos suscetíveis a esse tipo de viés. (RC, 2003; YOUNG et al., 1990). Portanto, a diferença estatística entre os sexos na depressão é genuína, mesmo que determinantes residuais possam aumentar a preponderância do sexo feminino nos transtornos depressivos, em certa medida. (PICCINELLI, 2000). Entretanto, o papel social masculino que incentiva a supressão de emoções pode inibir a identificação e o tratamento do transtorno. (ACCORTT et al., 2008).

4.4 DIFERENÇAS NA EXPRESSÃO CLÍNICA

As diferenças entre homens e mulheres na expressão clínica não são tão claras. De maneira geral, mulheres reportam mais fadiga, distúrbios de sono e de apetite, auto-aversão, crises de choro, irritabilidade e ansiedade, enquanto homens relatam mais sintomas psicomotores, comprometimento da concentração, incapacidade de chorar, retraimento social, falta de satisfação, desejos suicidas e sentimento de impotência (SCHEIBE S, 2003).

Quanto a gravidade alguns estudos indicam que mulheres podem apresentar maior severidade enquanto outros estudos não encontram o mesmo. Alguns também indicam que mulheres apresentam o transtorno com maior recorrência (VIVEROS MP, 2012)

5. EIXO HPA, DEPRESSÃO E EVENTOS ADVERSOS:

5.1 O EIXO HPA:

Várias teorias vem sendo propostas para elucidar a etiologia do transtorno depressivo, bem como surgimento e persistência da maior vulnerabilidade das mulheres a depressão. Destacamos aqui, as evidências recorrentes do desajuste do eixo Hipotálamo--hipófise--adrenal (HPA) em quadros depressivos, a associação entre eventos adversos no início da vida e depressão e as diferenças entre homens e mulheres neste contexto.

O eixo HPA consiste em uma complexa rede de regulação entre três glândulas: hipotálamo, pituitária ou hipófise, e glândulas adrenais, e é responsável pelas respostas ao estresse, sendo elas respostas endócrinas, imunológicas ou respostas comportamentais (OWENS & NEMEROFF, 1991).

Em situação de estresse agudo o eixo é ativado. O hipotálamo libera dois hormônios: hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e Argenina Vasopressina (AVP) ativando assim a secreção do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária, que estimula a secreção de cortisol pelo córtex adrenal. (VARGHESE & BROWN, 2001).

Os receptores para glicocorticoides estão distribuídos em diversos tecidos, inclusive no eixo HPA, onde o cortisol, ou em outros primatas a corticosterona, é responsável pela inibição negativa por feedback da secreção do ACTH e de CRH. (TOFOLI et al., 2011)

KAUFMAN et al. (2000) destacam que esse eixo também é influenciado por outras estruturas que facilitam e regulam o desenrolar das respostas endócrinas ao estresse, como por exemplo: córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e Locus Coeruleus, principalmente porque, tais estruturas também podem estar envolvidas no processo da depressão.

5.2 DEPRESSÃO E O EIXO HPA

Em pesquisa com animais de laboratório, OWENS & NEMEROFF (1991) demonstram que a injeção direta de CRH no sistema nervoso resulta em reações semelhantes a sintomas de depressão e ansiedade, como redução de apetite, distúrbios de sono, alterações motoras e respostas anormais a novos estímulos. Indicando associação desse importante eixo e tais distúrbios.

Alterações do eixo HPA em casos de depressão crônica e episódios depressivos são achados constantes na psiquiatria. (FISCHER et al., 2016). Por exemplo: altas concentrações de CRH foram mensuradas em líquido de pacientes com depressão, ansiedade e estresse pós traumático, e pacientes com depressão também apresentam concentrações elevadas de cortisol em plasma, urina e líquido (HOLSBOER,2000), bem como aumento da glândula pituitária e das glândulas adrenais, provavelmente pela alta secreção de CRH (EHLERT, GAAB, & HEINRICH, 2001). Além disso, pacientes deprimidos apresentam não supressão da produção de cortisol através do teste de supressão com dexametasona (DST), no qual uma dose de corticosteróide sintético é administrada pela noite e a concentração de cortisol é mensurada no dia seguinte.(VARGHESE & BROWN, 2001). Também em pacientes deprimidos foi demonstrado por ARBORELIUS et. al. (1999) uma resposta reduzida de ACTH a administração de CRH, provavelmente causada por down regulation de receptores na pituitária em resposta a concentrações elevadas de CRH presentes em um episódio depressivo.

Sugere-se que a sinalização de esteroides adrenocorticais está comprometida em áreas do cérebro, levando a mudanças na atividade dos genes e na produção de neurotransmissores envolvidos na depressão.

Normalização dos níveis de CRH em líquido e restauração da resposta de ACTH após remissão induzida por medicação também foram reportadas. (ARBORELIUS et. al. 1999), evidenciando ainda mais a associação entre distúrbios do eixo HPA e a depressão. Casos de alterações neuroendócrinas persistentes apresentam maior riscos de relapso e resistência a tratamento (DE BELLIS et al., 1993).

Os estudos corroboram para a associação entre depressão e disfunção do eixo HPA, destacando o restabelecimento funcional do eixo como parte importante do tratamento. (HOLSBOER, F. 2000)

5.3 ESTRESSE NA INFÂNCIA E O EIXO HPA

Um grande número de evidências suporta a hipótese de que a exposição precoce á eventos adversos pode estar relacionada à vulnerabilidade e ao posterior desenvolvimento de patologias (SÁNCHEZ, et al., 2001).

Sem dúvidas, experiências adversas na infância são importante fator de risco para desenvolvimento de transtornos mentais na fase adulta. (HARKNESS, et al., 2010).

Perda ou separação dos pais, violência física, violência sexual, privação de comida ou abrigo, são situações de estresse que podem ter repercussões negativas na fase adulta. Especialmente, vítimas de abusos físico, emocional e sexual correm maior risco de desenvolver desordens de humor, ansiedade e adição. (MCCAULEY et al., 1997)

Considerando que eventos traumáticos na infância e anormalidade do eixo HPA é um achado consistente na psiquiatria. (FARAVELLI et al., 2010). É possível que a relação entre eventos adversos na infância e desenvolvimento de desordens mentais seja mediada por alterações no sistema de controle do eixo HPA (CHOI et al., 2016). Segundo a hipótese de que quando ativado durante o processo de desenvolvimento o eixo se torna permanente instável, hiper-estimulado, vulnerável ou disfuncional. (FAVARELLI at al., 2010).

Mulheres que passaram por abuso sexual, ou físico são mais propensas a apresentarem sintomas de depressão e ansiedade e também apresentam mais frequentemente tentativas de suicídio do que mulheres que não passaram (MCCAULEY et al., 1997). Além disso, mulheres vítimas de abuso sexual ou físico apresentam resposta pituitária, adrenal e autonômica aumentada quando expostas a estresse padrão em laboratório, principalmente mulheres com depressão e ansiedade. (HEIM et al., 2000). Estudos com homens apresentam achados

semelhantes: homens com histórico de abuso apresentam aumento de cortisol comparado a homens sem histórico (HEIM et al., 2008).

Estudos com animais de laboratório também sugerem que eventos traumáticos na infância podem levar a hiperresponsividade a estresse na vida adulta. Mudanças neurobiológicas foram demonstradas em ratos sujeitos a stress pós-natal através de modelos de privação de contato materno: ratos jovens que passaram por 24 horas de separação materna exibiram níveis elevados de ACTH e corticosterona quando sujeitos a situações de estresse, ou seja, houve elevação nos hormônios ainda no período hiporresponsivo ao estresse no qual o eixo HPA está inibido.(CIRULLI et al., 1994). PLOTSKY & MEANEY (1993) verificaram que ratos também submetidos a separação de 180 – 360 minutos diariamente nas primeiras 2 semanas de vida pós-natal, exibiram ACTH aumentado no plasma em resposta a estresse durante a fase adulta. Utilizando modelos semelhante, LADD et al. (1996) demonstraram que ratos separados da mãe por 6 horas por dia, nas 3 primeiras semanas de vida apresentam menor ligação de CRH na pituitária e níveis de estresse basal elevado quando adultos. Indicando que exposição a estresse no início da vida pode gerar sensibilização do eixo a outras situações de estresse em ratos adultos. Nos modelos de separação materna também é possível observar parâmetros comportamentais, ratos apresentam comportamento tipo-depressivo ou são mais propensos a apresentares este comportamento após um estressor crônico.

5.4 MULHERES E EVENTOS ADVERSOS EM FASES PRECOCES DA VIDA

Pesquisas indicam também que traumas de infância são mais comuns em mulheres e que existem diferenças de sexo nas associações entre tipos de trauma e tipos de desordens mentais (CHOI et al., 2016). Em geral, meninos tendem a desenvolver abuso de substâncias e meninas tendem a desenvolver transtornos de humor (KEYES et al., 2012).

De acordo com SEDLAK & BROADHURST (1996), garotas estão em risco pelo menos 3 vezes maior que garotos de serem vítimas de abuso e as taxas de abuso aumentam significativamente para meninas no período de 10 a 14 anos (FINKELHOR, 1994).

A literatura indica que o aumento das taxas de abuso nessa faixa etária resultam em mais depressão e pode estar diretamente relacionado com emergência da diferença entre sexos que se apresentam nessa época_ (FRACKIEWICZ et al., 2000). É provável que uma maior frequência de eventos adverso no início da vida de meninas aumente a probabilidade de desenvolvimento de depressão perante eventos estressores posteriormente (HARKNESS et al., 2010) e baseado na relação entre desregulação do eixo HPA e eventos traumáticos em fases precoces é provável que esse mecanismo desempenhe importante função nesse contexto.

6. CONCLUSÃO

Depressão é uma desordem complexa, comum e de efeitos devastadores para o indivíduo e para sociedade. Embora as bases fisiológicas da depressão sejam alvos de extensa investigação, é reconhecido que fatores genéticos e ambientais são importantes na etiologia da depressão, assim como fatores psicológicos, culturais e sociais. Portanto, estudar todos os aspectos da doença é de suma importância.

É fato que existem diferenças entre homens e mulheres na depressão e que mulheres encontram – se em maior vulnerabilidade. Apesar de significativas evidências indicarem diferenças quanto a suscetibilidade, progressão, prevalência, severidade e terapia a pesquisa científica ainda é falha. A maioria dos estudos ocorre em machos, ou falham em reportar o sexo dos animais e fêmeas não são devidamente representadas em estudos clínicos e pré clínicos.

Logo, reconhecer e estudar essas diferenças na psiquiatria, não apenas de maneira isolada, mas correlacionando com fatores genéticos, hormonais e psicossociais é fundamental e urgente.

É fato também que existe uma relação entre estresse na infância e depressão. No entanto, as pesquisas na área de eventos adversos na infância, estresse e alterações no desenvolvimento do sistema nervoso são ainda são limitadas. Grande parte dos trabalhos são de décadas atrás e não considera diferenças entre os sexos devidamente.

Considerando por fim, as associações evidenciadas neste trabalho entre grande prevalência de depressão, principalmente em mulheres, eventos adversos na infância e distúrbios do eixo HPA, é urgente a necessidade de mais pesquisas para esclarecer a etiologia dessas associações, e principalmente para desenvolver medidas terapêuticas e até mesmo medidas preventivas.

REFERÊNCIAS:

- ACCORTT, E.E., FREEMAN, M.P., AND ALLEN, J.J. **Women and major depressive disorder: clinical perspectives on causal pathways**. 2008 J. Women's Health (Larchmt.) 17, 1583–1590. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049352>>
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- ANGST, J., MERIKANGAS, K. **The depressive spectrum: diagnostic classification and course**. 1997. J. Affect. **Disord.** 45, 31–39. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(97\)00057-8/abstract?cc=y](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(97)00057-8/abstract?cc=y)>
- ARBORELIUS L., OWENS M. J, P., PLOTSKY M., NEMEROFF C.B. **The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders**. 1999 J Endocrinol. 1999 Jan; 160(1): 1–12. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854171>>
- BAUER, M., WHYBROW, P., ANGST, J., VERSIANI, M., & MÖLLER, H. **Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 2ª parte: tratamento de manutenção do transtorno depressivo maior e tratamento dos transtornos depressivos crônicos e das depressões subliminares**. 2009. Rev. Psiquiatr. **Clín.**, 36. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832009000800002>>
- CHOI, N., DINITTO, D., MARTI, C., & CHOI, B. **Association of adverse childhood experiences with lifetime mental and substance use disorders among men and women aged 50+ years**. 2016 International Psychogeriatrics, 1-14. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s1041610216001800>>
- CIRULLI F1, SANTUCCI D, LAVIOLA G, ALLEVA E, LEVINE S. **Behavioral and hormonal responses to stress in the newborn mouse: effects of maternal deprivation and chlordiazepoxide**. 1994. Dev Psychobiol. 1994 Jul;27(5):301-16. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926282>>
- DAVID FINKELHOR. **Current Information on the Scope and Nature of Child Sexual Abuse**. 1994. The future of children, summer/fall 1994. Disponível em: <<http://www.unh.edu/ccrc/pdf/VS75.pdf>>
- DE BELLIS M.D., GOLD P. W., GERACIOTI T. D. JR, LISTWAK S. J., KLING M.A. **Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression**. 1993. American journal of psychiatry. Volume 150, Issue 4, April 1993, pp. 656-657. Disponível em: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.150.4.656?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>
- EHLERT, U., GAAB, J., & HEINRICHS, M. **Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis**. (2001). Biological psychology Volume 57, Issues 1–3. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511\(01\)00092-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511(01)00092-8)>

FARAVELLI, C., AMEDEI, S.G., ROTELLA, F., FARAVELLI, L., PALLA, A., CONSOLI, G., RICCA, V., BATINI, S., SAURO, C.L., SPITI, A. AND DELL' OSSO, M.C. **Childhood traumata, Dexamethasone Suppression Test and psychiatric symptoms: a trans-diagnostic approach.** 2010. *Psychological Medicine*, 40(12), pp. 2037–2048. Disponível em: <doi: 10.1017/S0033291710000115.>

FISCHER, S., STRAWBRIDGE, R., HERANE VIVES, A., & CLEARE, A. **Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis.** 2016. *The British Journal of Psychiatry*. Disponível em: <<http://bjp.rcpsych.org/content/early/2016/11/16/bjp.bp.115.180653.full-text.pdf+html>>

FLECK, M. P., MARCELO T., LAFER, B. S., BOTELHOE. P., ALBERTOJ., JURUENA M. A., FRANCISCO M., & HETEM L. A. **Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral).** 2009. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(Suppl. 1), S7-S17. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>>

FRACKIEWICZ, E., SRAMEK, J., & CUTLER, N. **Gender Differences in Depression and Antidepressant Pharmacokinetics and Adverse Events.** 2000. *The Annals Of Pharmacotherapy*, 34, 80-88. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1345/1542-6270\(2000\)034<0080:gdidaa>2.3.co;2](http://dx.doi.org/10.1345/1542-6270(2000)034<0080:gdidaa>2.3.co;2)>

GLIED, S., & KOFMAN, S., **Women and mentalhealth: Issues for health reform background paper.** New York: The Commonwealth Fund, Commission on Women's Health.

HARKNESS, K. L., ALAVI, N., MONROE, S. M., SLAVICH, G. M., GOTLIB, I. H., & BAGBY, R. M. **Gender Differences in Life Events Prior to Onset of Major Depressive Disorder: The Moderating Effect of Age.** 2010. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(4), 791–803. Disponível em: <<http://doi.org/10.1037/a0020629>>

HEIM C, NEWPORT DJ, HEIT S, GRAHAM YP, WILCOX M, BONSALL R, MILLER AH, NEMEROFF CB. **Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood.** 2000. *JAMA*;284(5):592-597. Disponível em: <<http://doi:10.1001/jama.284.5.592>>

HEIM, C., MUSSELMAN, D., NEMEROFF, C., PURSELLE, D., & MLETZKO, T. **The Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Factor Test in Men with Major Depression: Role of Childhood Trauma.** 2016. *Sciencedirect.com*. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322307006403>>

HOLSBOER, F. **The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression.** 2000. *Neuropsychopharmacology*; Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v23/n5/full/1395567a.html>>

JOSÉ MANOEL BERTOLOTE, A. F. **Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective.** 2002. *World Psychiatry*, 1(3), 181. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/%28ISSN%292051-5545>>

KAUFMAN, JOAN ET AL. **Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications.** 2000. *Biological Psychiatry*, Volume 48, Issue 8, 778 – 790. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063974>>

KESSLER, R.C., MCGONAGLE, K.A., NELSON, C.B., HUGHES, M., GRUYTER, NEW YORK.SWARTZ, M.S., BLAZER, D.G., **Sex and depression in the National Comorbidity Survey II: Cohort effects.**1994. J. Affect. Disord. 30, 15–26. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8151045>>

KEYES, K. M., EATON, N. R., KRUEGER, R. F., MCLAUGHLIN, K. A., WALL, M. M., GRANT, B. F., & HASIN, D. S. **Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders.** 2012. The British Journal of Psychiatry, 200(2), 107–115. Disponível em: <<http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.093062>>

LADD CO, OWENS MJ, NEMEROFF CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. 1996. Endocrinology 137:1212–1218. Disponível em: <DOI: 10.1210/endo.137.4.8625891>

LYUBOMIRSKY, S., LAYOUS, K., CHANCELLOR, J., & NELSON, S. **Thinking About Rumination: The Scholarly Contributions and Intellectual Legacy of Susan Nolen-Hoeksema.** (2015) Annual Review Of Clinical Psychology, 11(1), 1-22. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112733>>

MARCUS M.,TAGHI M. Y., OMMEREN M., CHISHOLM D, SAXENA S. **Depression a Global Public Health Concern.** WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf>

MCCAULEY J, KERN DE, KOLODNER K, DILL L, SCHROEDER AF, DECHANT HK, RYDEN J, DEROGATIS LR, BASS EB. **Clinical Characteristics of Women With a History of Childhood Abuse: Unhealed Wounds.** 1997. JAMA. 1997;277(17):1362-1368. Disponível em: <doi:10.1001/jama.1997.03540410040028>

MCGRATH, E., KEITA, G. P., STICKLAND, B. R., & RUSSO, N. F. **Women and depression: Risk factors and treatment issues.** Washington, DC: American Psychological Association. 1990. Disponível em: <<http://psycnet.apa.org/psycinfo/1990-98962-000/>>

OWENS, M. & NEMEROFF, C. **Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor.** 1991. Pharmrev.aspetjournals.org. Disponível em: <<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/43/4/425.long>>

PAUL M. PLOTSKY,MICHAEL J. MEANEY. **Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats.** 1993. Molecular Brain Research Elsevier. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169328X9390189V>>

PICCINELLI, M. **Gender differences in depression: Critical review.** 2000. The British Journal Of Psychiatry, 177(6), 486-492. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.177.6.486>>

RC, K. **Epidemiology of women and depression.** 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646294G>>

Research Agenda for Psychosocial and Behavioral Factors in Women's Health. 1996. Disponível em: <<http://www.apa.org/http://www.apa.org/pi/women/resources/reports/research.aspx>>

SÁNCHEZ, M.M., LADD, C.O. and PLOTSKY, P.M. **Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models.** 2001. *Development and Psychopathology*, 13(3), pp. 419–449. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/development-and-psychopathology/article/div-classtitleearly-adverse-experience-as-a-developmental-risk-factor-for-later-psychopathology-evidence-from-rodent-and-primate-modelsdiv/BF2472576671DA408ACC1C6612F49575>>

SCHEIBE S, E. **Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants?** 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880935>>

SEDLAK, A. J., BROADHURST, D. D. **Third National Incidence Study of Child Abuse and Neglect.** *Children Welfare.* 1996. Disponível em: <<https://www.childwelfare.gov/topics/systemwide/statistics/nis/>>

TOFOLI, SANDRA MARCIA DE CARVALHO, BAES, CRISTIANE VON WERNE, MARTINS, CAMILA MARIA SEVERI, & JURUENA, MARIO. **Early life stress, HPA axis, and depression.** 2001. *Psychology & Neuroscience*, 4(2), 229-234. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3922/j.psns.2011.2.008>>

VARGHESE, F. P., & BROWN, E. S. **The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians.** 2001. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 3(4), 151–155. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181180>>

VIVEROS MP, E. **Comparative, developmental, and clinical perspective of neurobehavioral sexual.** 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701400>>

YOUNG, M.A., FOGG, L.F., SCHEFTNER, W.A., KELLER, M.B., FAWCETT, J.A. **Sex differences in the lifetime prevalence of depression.** 1990, *J. Affect. Disord.* 18, 187–192. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139063>>