

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALBERTO CARLOS MORENO ZACONETA

RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROFINA NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO NO FINAL DA GESTAÇÃO E A PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS ANTES E APÓS O PARTO.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

BRASÍLIA

2012

ALBERTO CARLOS MORENO ZACONETA

RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROFINA NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO NO FINAL DA GESTAÇÃO E A PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS ANTES E APÓS O PARTO.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 15/03/2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Alessandra da Rocha Arrais
Universidade Católica de Brasília

Prof. Dr. Paulo Sérgio França
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Adriana Lofrano Alves Porto
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a minha amada esposa Patrícia e às nossas quatro princesas:

Júlia, Clara, Beatriz e Mariana.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes que participaram do estudo, pela amabilidade com que ouviram a explicação do projeto e por terem consentido em colaborar, tornando possível a sua materialização.

À Prof. Angélica Amorim Amato, pelas várias conversas desde a concepção deste projeto e pela colaboração no armazenamento das amostras.

À Dra. Indara Ferreira Braz de Queiroz, que colaborou na coleta e transporte das amostras.

Aos médicos anestesistas dos hospitais onde se realizou o estudo, pela paciência e disposição a colaborar na coleta de líquor.

Ao Dr. Nabil Ibrahim Bayeh, pela impagável ajuda na coleta de líquor das voluntárias não gestantes.

Aos colegas obstetras, que se entusiasmaram com o estudo e incentivaram as suas pacientes a participar.

À Prof. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski e ao Sr. Vinícius Carolino de Souza, do Laboratório de Imunogerontologia da Universidade Católica de Brasília, pela colaboração no processo de mensuração do hormônio liberador de corticotrofina.

Às doutoras Janete Vaz, Sandra Costa e Luciana Naves, do Instituto SABIN, pela mensuração de estradiol e prolactina para os estudos derivados desta tese.

À Prof. Lucília Domingues Casulari da Motta, pelas valiosas críticas ao manuscrito e pelo acolhimento maternal desde o primeiro ano de Residência Médica.

Muito especialmente, ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari da Motta, por partilhar a sua imensa sabedoria com a simplicidade, entusiasmo e alegria que só podem ser encontrados em um verdadeiro mestre.

"A verdadeira viagem da descoberta não consiste em buscar novas paisagens,
mas em ter novos olhos."

(Marcel Proust)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Além da sua função como carro chefe do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) participa de circuitos neuronais envolvidos na fisiopatologia da depressão. Como na gestação há grande produção de CRH pela placenta, que cessa abruptamente após o parto, estudos recentes avaliaram a relação entre a concentração plasmática de CRH e a ocorrência de depressão antes e após o parto, com resultados conflitantes. A relação entre a concentração desse hormônio no líquido cefalorraquidiano durante a gestação e os transtornos do humor no periparto não foi estudada até o presente. **OBJETIVOS:** Determinar se há diferença na concentração de CRH no LCR de mulheres grávidas e não grávidas e se a concentração de CRH no LCR no final da gestação tem correlação com a presença de sintomas depressivos na gestação e após o parto. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo. O CRH foi medido no LCR de 111 mulheres grávidas e 22 voluntárias não grávidas. Nas gestantes, os sintomas depressivos foram avaliados com a Escala de Depressão pós-natal de Edimburgo (EPDS) com ponto de corte ≥ 13 , aplicada logo antes do parto e entre quatro a oito semanas após o nascimento da criança. A diferença de concentração de CRH no LCR foi avaliada pela comparação de médias, utilizando o teste t de Student ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** Amostra final composta por 107 gestantes e 22 mulheres não gestantes. A concentração de CRH no LCR foi significativamente maior no LCR das gestantes, com média de 28pg/ml a mais do que nas não gestantes ($p=0,001$). Foram encontrados sintomas depressivos em 11% das mulheres durante a gestação e em 12% no período pós-parto. A comparação da concentração de CRH no LCR de pacientes sem sintomas depressivos e com sintomas depressivos antes ou após o parto não mostrou diferença significativa. **CONCLUSÃO:** Na presente amostra foi encontrada maior concentração de CRH no LCR de pacientes grávidas quando comparadas com não grávidas, mas a concentração de CRH no LCR não foi diferente em pacientes com e sem sintomas depressivos.

Palavras-chave: depressão pós-parto; depressão perinatal; hormônio liberador de corticotrofina; CRH; líquido cefalorraquidiano; LCR.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In addition to its key role as a regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, corticotrophin-releasing hormone (CRH) is implicated in neuronal circuits involved in the pathophysiology of depression. During pregnancy the placenta secretes CRH into the systemic circulation and greatly increases its circulating levels, which reduce abruptly after delivery. Because of these changes in the circulating levels of CRH, recent studies have investigated the relationship between plasma CRH levels and the occurrence of depression before and after delivery, with conflicting results. The relationship between CRH levels in cerebrospinal fluid and peripartum mood disorders has not been studied to date.

OBJECTIVES: To determine if there are differences in CRH levels in the CSF of pregnant and non-pregnant women, and if CRH levels in CSF at the end of pregnancy correlate with the presence of depressive symptoms during pregnancy and in the postpartum period.

METHODS: This was a prospective cohort study in which CRH levels were measured in the CSF of 111 pregnant and 22 non-pregnant women. In pregnant women, depressive symptoms were assessed immediately before delivery and four to eight weeks after childbirth, using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), with a cutoff of at least 13. Differences between mean CRH levels in CSF were evaluated by using Student's t test ($p < 0.05$).

RESULTS: 107 pregnant and 22 non-pregnant women composed the final sample. CRH levels in the CSF were significantly higher in pregnant women, on average 28 pg/mL higher in this group as compared to non-pregnant women ($p = 0.001$). Depressive symptoms were found in 11% of women during pregnancy and in 12% of them in the post-partum period. There was no significant difference in CRH levels in the CSF of women with or without depressive symptoms before or after delivery.

CONCLUSION: In this sample greater CRH levels in the CSF were found in pregnant women as compared to non-pregnant women, but there were no significant differences in these levels in women with or without depressive symptoms.

Key words: post-partum depression; perinatal depression; corticotrophin-releasing hormone; CRH; cerebrospinal fluid; CSF.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

- FIGURA 1. Estudos que avaliaram a concentração de hormônio liberador de corticotrofina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com depressão ou suicidas e em pacientes que receberam tratamento para depressão 18
- QUADRO 1. Comparação entre as características da depressão melancólica e atípica.....20
- QUADRO 2. Características dos estudos que avaliaram a relação entre a concentração plasmática de hormônio liberador de corticotrofina durante a gestação e a presença de sintomas depressivos antes e após o parto25
- FIGURA 2. Comparação da concentração de hormônio liberador de corticotrofina no líquido cefalorraquidiano entre gestantes e não gestantes36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características biológicas e sociodemográficas das mulheres gestantes e não gestantes que participaram do estudo	35
- TABELA 2. Média da concentração de CRH (log-CRH) no LCR de mulheres gestantes e não gestantes	36
- TABELA 3. Prevalência de depressão e comparação das variáveis demográficas entre mulheres sem sintomas depressivos, com depressão apenas antes do parto, com depressão somente após o parto ou com depressão na gestação e persistindo no pós-parto	38
- TABELA 4. Características biológicas e sociodemográficas maternas e concentração de CRH no LCR no final da gestação, expressa em escala logarítmica (log-CRH)	40
- TABELA 5. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres com e sem sintomas depressivos no final da gestação	41
- TABELA 6. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres com e sem sintomas depressivos quatro a oito semanas após o parto	41
- TABELA 7. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem sintomas depressivos e aquelas com depressão apenas antes do parto	42

- TABELA 8. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem depressão e mulheres com depressão iniciada após o nascimento da criança42

- TABELA 9. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem depressão e mulheres com sintomas depressivos na gestação e persistindo após o parto43

- TABELA 10. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram em qualquer momento, antes ou após o parto43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH: Corticotrofina
- CRH: Hormônio liberador de corticotrofina
- DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Quarta edição).
- DPP: Depressão pós-parto.
- ELISA: Ensaio imunoenzimático.
- EPDS: *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo).
- HHA: Hipotálamo-hipófise-adrenal.
- LCR: Líquido cefalorraquidiano.

SUMÁRIO

PALAVRAS PRELIMINARES. COMO LER ESTA TESE	14
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS. ESTUDOS QUE ANTECEDERAM À IDEIA	15
1.1.1 Hormônio liberador de corticotrofina: um nome, muitas funções.....	15
1.1.2 O papel imputado ao CRH nos transtornos depressivos	16
1.1.3 Depressão melancólica e depressão atípica: disfunção da secreção de CRH em direções opostas?.....	19
1.1.4 O papel do CRH de origem placentária na depressão perinatal: uma hipótese fascinante.....	21
1.1.5 Concentração plasmática de CRH e depressão perinatal: divergências nos estudos publicados.....	22
1.2 RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR E A DEPRESSÃO PERINATAL: UMA LACUNA NO CONHECIMENTO	26
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 MÉTODO	28
3.1 DESENHO DO ESTUDO	28
3.2 AMOSTRAGEM.....	28
3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	29
3.4 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	29
3.4.1 Instrumento de avaliação dos sintomas depressivos	29
3.4.2 Técnica e momento de aplicação da EPDS.....	30
3.4.3 Depressão: definição de caso positivo.....	30
3.5 MENSURAÇÃO HORMONAL.....	31
3.5.1 Coleta, manutenção, transporte e armazenamento das amostras.....	31
3.5.2 Manejo pré-analítico imediato e mensuração do hormônio liberador de corticotrofina.....	31
3.5.3 Cálculo do índice de massa corporal (IMC)	32
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	33
4 RESULTADOS.....	34
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA E DECLARAÇÃO DE PERDAS	34
4.2 COMPARAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR ENTRE MULHERES GESTANTES E NÃO GESTANTES.....	36
4.3 DISTRIBUIÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS NA AMOSTRA.....	37

4.4	RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR NO FINAL DA GESTAÇÃO E A PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	39
4.4.1	Comparação entre as pacientes com e sem sintomas depressivos na gestação	41
4.4.2	Comparação entre as pacientes com e sem sintomas depressivos avaliados quatro a oito semanas após o parto	41
4.4.3	Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram exclusivamente na gestação	42
4.4.4	Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram exclusivamente no pós-parto.....	42
4.4.5	Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram na gestação e persistindo após o parto.....	43
4.4.6	Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que apresentaram esses sintomas em algum momento antes ou após o parto.....	43
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE.....	57
	ANEXOS.....	66

PALAVRAS PRELIMINARES. COMO LER ESTA TESE

Apresentar uma tese é propor uma ideia e sustentá-la com argumentos, em caso de contestação (1,2). Na Tese de Doutorado, espera-se que o proponente apresente uma pesquisa original, que tenha feito avançar o conhecimento na área que decidiu explorar (3). Esse tipo de tese, denominada Tese de Investigação, é diferente da Tese de Compilação, cujo objetivo é revisar e sintetizar o conhecimento existente sobre determinado tema, quanto muito propor uma nova maneira de interpretar o que já se sabia do assunto (3). Se nesta é desejável que o dissertador apresente uma vasta revisão bibliográfica, naquela se quer que sejam apresentados os estudos necessários para compreender com exatidão o que se traz de novo.

Na tese que aqui se apresenta, portanto, serão evitadas citações de estudos colaterais, que fatigam o leitor e desviam a sua atenção do assunto central. Em contrapartida, serão discutidos os estudos que motivaram a ideia, os que a suportam ou refutam, dos quais será feita uma análise crítica.

Pede-se ao leitor que, antes de começar, deixe de lado o espírito sisudo com que se soem ler as teses e dissertações, e embarque na interessante jornada da história de uma ideia: o que a antecedeu, como ela surgiu e o que se fez para testar a sua veracidade.

É esse, em essência, o roteiro da jornada que aqui começa.

“Quem tem algo verdadeiro a dizer se expressa de modo simples.

A simplicidade é o selo da verdade”.

(Arthur Schopenhauer)

1 INTRODUÇÃO

1.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS. ESTUDOS QUE ANTECEDERAM À IDEIA

Nos anos 2008 e 2009 dois interessantes estudos suscitaram o interesse de endocrinologistas, perinatologistas e especialistas em saúde mental (4,5). Eles serão analisados em detalhe adiante, mas é necessário citá-los aqui porque foi a partir deles que surgiu a ideia de avaliar a relação entre a concentração de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a depressão perinatal. Ambos os estudos mediram a concentração do CRH produzido pela placenta no plasma de mulheres grávidas, e a correlacionaram com a presença de sintomas depressivos antes e após o parto, chegando a conclusões divergentes. No primeiro, publicado em 2008, Rich-Edwards e colaboradores concluíram que as concentrações elevadas de CRH plasmático durante a gestação associam-se com maior risco de depressão antenatal, mas não de depressão pós-parto (DPP) (4). Um ano depois, Yim e colaboradores encontraram que a concentração aumentada de CRH no plasma de mulheres na metade da gestação associava-se significativamente ao risco de desenvolver depressão pós-parto, chegando, inclusive, a sugerir que a dosagem desse hormônio poderia ser usada no acompanhamento pré-natal, como rastreio da DPP (5). Para entender melhor essas duas publicações e, conseqüentemente, a tese que aqui se apresenta, é necessário fazer uma breve revisão do conhecimento prévio, que deu a base para cogitar a associação entre a concentração plasmática do CRH e a depressão perinatal.

1.1.1 Hormônio liberador de corticotrofina: um nome, muitas funções

O CRH, peptídeo composto por 41 aminoácidos, deve seu nome à primeira função que lhe foi reconhecida, que é a estimulação da hipófise para produzir adrenocorticotrofina. Estudos posteriores, no entanto, mostraram que essa não é a única função do CRH, que desempenha também um papel chave nos circuitos que modulam a resposta neurovegetativa e comportamental em situações de estresse (6,7).

Portanto, para compreender melhor o assunto que aqui se discute, é importante assimilar a ideia do CRH como um ligando com receptores difusamente distribuídos no sistema nervoso central, cuja ativação reproduz as alterações autonômicas e comportamentais observadas em resposta ao estresse (6,7). Por exemplo, a administração de CRH no sistema nervoso central de animais de experimentação produz taquicardia, aumento da pressão arterial, ansiedade, perda do interesse na exploração do entorno, diminuição da fome e perda do desejo sexual, condições que protegeriam o animal em situação de perigo (6). Em primatas submetidos a estresse, a administração de antalarmin – um bloqueador dos receptores de CRH – bloqueia essas respostas, diminui a ansiedade e aumenta o interesse na exploração do entorno (8).

A outra função importante do CRH ocorre exclusivamente durante a gestação. Habitualmente restrito ao sistema nervoso central, na gravidez há uma produção crescente de CRH de origem placentária, de tal forma que na metade da gestação torna-se mensurável no plasma e apresenta aumento exponencial até o momento do parto (9). Conforme a gravidez progride, há redução da proteína carregadora de CRH e, portanto, um aumento do CRH livre, e há evidências consistentes de que o CRH é o gatilho que deflagra o trabalho de parto (10,11). O papel do CRH como o relógio biológico que determina o final da gestação foi suportado por um estudo em ovelhas, que demonstrou que o bloqueio dos receptores do CRH com antalarmin é capaz de retardar o início do trabalho de parto (12).

1.1.2 O papel imputado ao CRH nos transtornos depressivos

A depressão é transtorno heterogêneo, com evolução amplamente variável e mecanismo subjacente ainda não estabelecido (13). Face à sua heterogeneidade, é provável que existam vários subtipos do transtorno, e não se deve esperar que uma única etiologia explique toda a gama de apresentações clínicas. No entanto, apesar das lacunas, uma recente revisão publicada em prestigioso jornal mostrou que pelo menos duas hipóteses têm apresentado suporte sólido nos estudos clínicos e experimentais: a) a deficiência de monoaminas e b) a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e seu carro chefe, o CRH (13).

O desajuste do eixo HHA na depressão é suportado por estudos que mostram que metade dos pacientes com depressão severa tem hipercortisolemia e falha na capacidade de supressão da síntese de corticotrofina (ACTH) e cortisol após administrar dexametasona, sugerindo uma hiperatividade central desse eixo (13).

No que diz respeito especificamente ao CRH, sua participação foi mostrada em estudos com animais e humanos. Já foi citado que a administração desse hormônio no sistema nervoso central de animais reproduz as mudanças biológicas e comportamentais observadas em situação de estresse, que são suprimidas quando se bloqueia os receptores de CRH (6). Estudos em humanos com depressão severa mostraram hiperexpressão do RNAm do CRH no sistema límbico e pobre produção de ACTH após administrar CRH endovenoso, sugerindo uma infra-regulação de receptores hipofisários por excesso de exposição ao hormônio (13).

Finalmente, mas de importância cardinal para o assunto que aqui se discute, vários estudos mostraram aumento da concentração de CRH no líquido cefalorraquidiano de pacientes com depressão (14-20,22,24), e a sua diminuição após tratamento com terapia eletroconvulsiva (28) ou fluoxetina (29). Apesar de esse ter sido o achado da maior parte dos estudos, o fato de outros autores não terem encontrado essa correlação (21,23,25-27) não surpreende, e pode ser explicado pela heterogeneidade do transtorno depressivo e porque alguns estudos podem ter incluído pacientes com depressão atípica (veja adiante). A análise dos principais estudos que avaliaram a relação entre a concentração de CRH no LCR e a depressão pode ser observada no eloquente gráfico criado por Arborelius e colaboradores, aqui reproduzido com autorização dos autores (Figura 1).

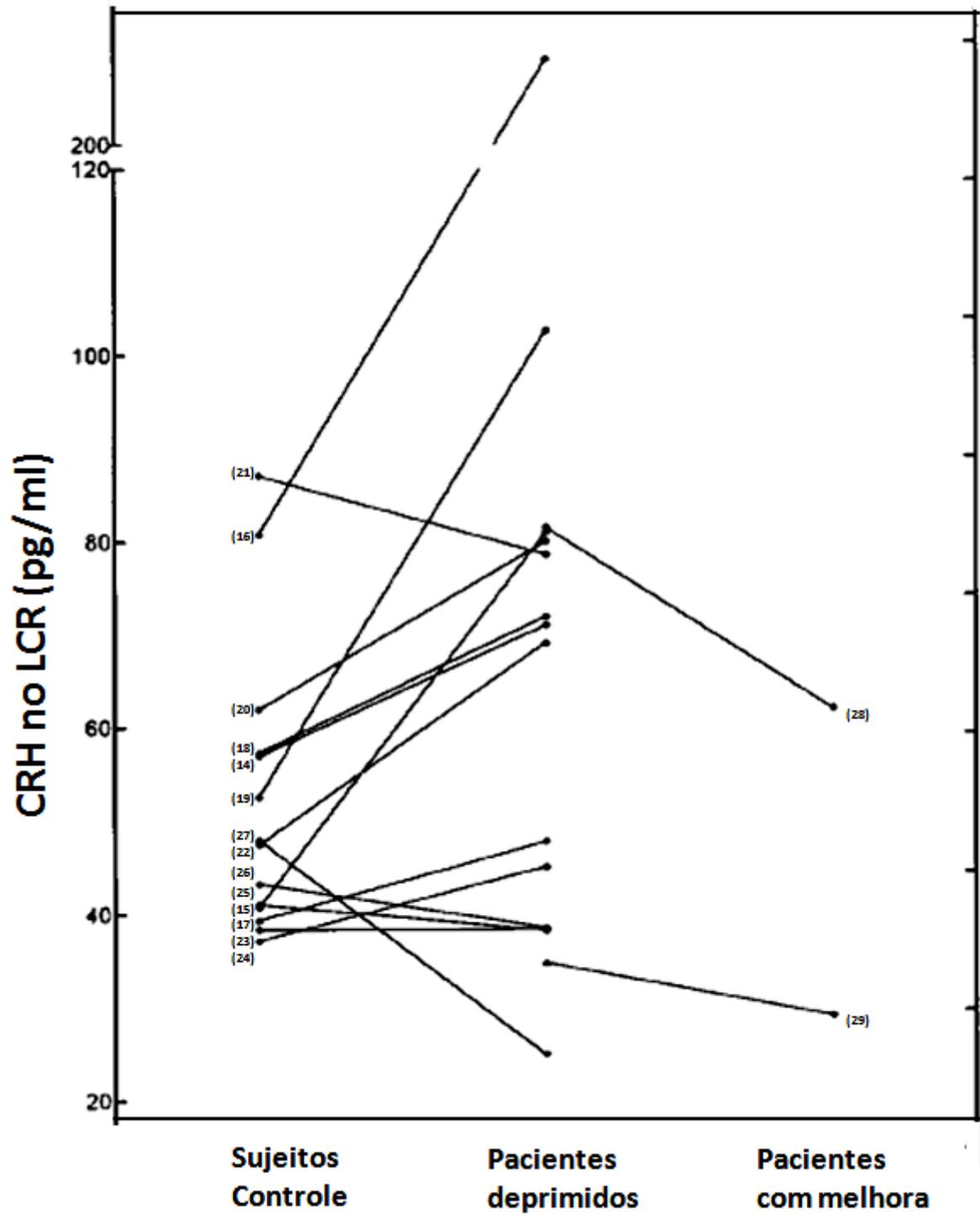


Figura 1. Estudos que avaliaram a concentração de CRH no LCR de pacientes com depressão ou suicidas e em pacientes que receberam tratamento para depressão. Os números 14 a 29 indicam a referência bibliográfica do estudo. Modificado de Arborelius et al. (6), com autorização dos autores (ANEXO 1).

1.1.3 Depressão melancólica e depressão atípica: disfunção da secreção de CRH em direções opostas?

Os sintomas da depressão não apenas podem ser diferentes de um paciente para outro, como em alguns casos são antagônicos entre si. Por exemplo, há pacientes que compõem a sua síndrome com letargia, hipersônia e hiperfagia que culmina em sobrepeso, ao passo que outros têm ansiedade, dificuldade para dormir, falta de apetite e perda de peso. O entendimento dessa heterogeneidade e a possibilidade de que existam subgrupos com evolução, prognóstico e resposta ao tratamento similares, fez com que o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), aceitasse que, uma vez estabelecido o diagnóstico de depressão, sejam acrescentados especificadores que descrevam as peculiaridades do transtorno (por exemplo: Transtorno depressivo com características catatônicas, melancólicas ou atípicas) (30). Para os fins do presente estudo, interessa que o leitor conheça duas apresentações clínicas da depressão que em vários aspectos apresentam-se como sendo uma a antítese da outra: a depressão melancólica e a depressão atípica. A distinção baseia-se no padrão de sintomas psicológicos e neurovegetativos experimentados pelo paciente, como mostra o Quadro 1.

O conhecimento desses dois subtipos de depressão cobra relevância para o assunto em tela porque há evidências oriundas de estudos em animais e humanos de que na depressão melancólica e atípica ocorre uma disfunção do eixo HHA em direções opostas (31,32). Assim, na depressão melancólica haveria uma hiperatividade do eixo HHA decorrente de uma hiperfunção do CRH tanto a nível hipotalâmico como no lócus cerúleo, onde estimula a descarga noradrenérgica. O CRH, a noradrenalina e o cortisol produzidos agiriam como retroalimentadores positivos, criando o estado de hiperatividade central que explicaria a hiperexcitação, ansiedade, hiperatividade simpática e demais sintomas clássicos desse subgrupo. Na depressão atípica, em contrapartida, haveria uma hipoatividade do eixo HHA, processada a nível central, explicando o achado de sintomas na direção contrária (31,32).

Quadro 1 – Comparação entre as características da depressão melancólica e atípica

	Melancólica	Atípica
Fenótipo clínico		
Nível de excitação	Aumentado	Diminuído. Apatia
Nível de ansiedade	Ansioso	Geralmente não ansioso
Reatividade	Geralmente pouco reativo ao entorno	Reativo ao entorno
Memória emocional	Predomínio de memória emocional dolorosa	Relativamente isolado do passado
Sistema neurovegetativo		
Apetite	Diminuído. Perda de peso	Aumentado. Ganho de peso
Sono	Diminuído	Aumentado
Nível de energia	Variável	Marcada letargia e fadiga
Sistema autônomo		
Atividade simpática	Aumentada	Diminuída
Composição corporal		
Gordura corporal total	Diminuída	Aumentada
Sistema Neuroendócrino		
Eixo hipotálamo-hipófise adrenal	Hiperatividade central	Hipoatividade central

Modificado de Gold et al., 2002 (31,32)

1.1.4 O papel do CRH de origem placentária na depressão perinatal: uma hipótese fascinante

O funcionamento do eixo HHA sofre alterações significativas durante o ciclo gravídico-puerperal. Seu carro-chefe, o CRH, que normalmente é indetectável no plasma fora da gestação, passa a ser produzido em quantidades crescentes pela placenta, de tal forma que na metade da gestação torna-se mensurável no plasma, e tem aumento exponencial até o final da gravidez (9). Em decorrência do aumento da atividade do CRH, observa-se incremento significativo da concentração de cortisol sérico, que no final da gestação atinge concentrações comparáveis às observadas na doença de Cushing e na depressão severa (33). Com a expulsão da placenta, após o parto, ocorre um declínio brusco do CRH no plasma, levando à queda dramática das concentrações de cortisol circulante.

Essa situação peculiar de hiperatividade do eixo HHA na gestação, seguida de abrupta hipoatividade no pós-parto, levou Kammerer e colaboradores a proporem uma interessante hipótese sobre as alterações do humor no período perinatal (34). Em essência, a hipótese sugere que a depressão observada durante a gestação seria predominantemente do tipo melancólica, deflagrada ou exacerbada pela hipertatividade do eixo HHA, ao passo que a depressão que se inicia no período pós-parto seria predominantemente atípica, em função da hipoatividade daquele eixo (34).

Essa teoria, além de apresentar validade lógica à luz do que até aqui foi dito sobre o papel do eixo HHA nos transtornos depressivos, levantou ainda outro aspecto interessante. Sabe-se que tanto há mulheres que se deprimem durante a gestação, como outras cujos sintomas depressivos melhoram nessa fase. Igualmente, há mulheres cuja depressão melhora após o parto, ao passo que outras iniciam o quadro após o nascimento da criança. Para Kammerer e colaboradores, o fato seria explicado porque mulheres com maior vulnerabilidade para depressão melancólica piorariam na gestação e melhorariam no pós-parto – em função das mudanças de atividade do eixo HHA – enquanto que aquelas com tendência a depressão atípica melhorariam na gestação e piorariam após o parto. Os autores finalizam especulando que a vulnerabilidade genética para um ou outro tipo de depressão poderia ser explicada por polimorfismos genéticos dos receptores de cortisol (34).

Finalmente, ao analisar esse estudo é importante chamar a atenção para um detalhe. Kammerer e colaboradores levantaram a questão da importância de determinar o momento da aparição dos sintomas depressivos para não mesclar as mulheres com depressão pós-parto com aquelas com depressão antenatal, já que elas podem ter transtornos distintos (34). Portanto, seria de esperar que todo estudo que pretenda correlacionar as concentrações hormonais do eixo HHA com a ocorrência de depressão pós-parto tenha o cuidado de discriminar as pacientes que iniciaram o quadro depressivo após o parto daquelas que já estavam deprimidas na gestação e persistem no pós-parto. O leitor há de comprovar, no entanto, que esse aspecto não tem sido considerado nos estudos que avaliaram a correlação entre o CRH plasmático e a depressão perinatal.

1.1.5 Concentração plasmática de CRH e depressão perinatal: divergências nos estudos publicados

Até o presente, três estudos abordaram a relação entre a concentração plasmática de CRH e a depressão perinatal, com resultados divergentes (4,5,35). Eles serão aqui apresentados em ordem cronológica, para que se tenha noção do impacto que causaram à medida que foram sendo revelados.

O primeiro foi publicado em 2008, por Rich-Edwards e colaboradores, da escola médica de Harvard (4). Os investigadores partiram da suposição de que a DPP seria consequência de um bloqueio anormalmente persistente do eixo HHA, causado pelo excesso de CRH durante a gestação. Para testar essa hipótese, dosaram esse hormônio no plasma de 800 mulheres com idade gestacional média de 28 semanas e avaliaram a sua relação com a presença de sintomas depressivos avaliados pela Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) (40) aplicada na metade da gestação e seis meses após o parto. Contrariando a expectativa dos autores, não foi achada correlação significativa entre a concentração plasmática de CRH e os sintomas depressivos após o parto, mas sim durante a gestação (4). Após ajustar para outras variáveis, foi observado que o aumento de um desvio-padrão na concentração de CRH plasmático, associava-se a um risco quase 50% maior de padecer depressão durante a gestação (OR 1,48; IC 95% 1,14 – 1,93).

O segundo estudo, publicado em 2009, foi conduzido por Yim e colaboradores, da Universidade da Califórnia (5). Os autores mediram de forma seriada o CRH plasmático de cem gestantes na 15^a, 19^a, 25^a, 29^a e 37^a semana de gestação. A presença de sintomas depressivos foi avaliada nos quatro últimos encontros e ao redor da oitava semana pós-parto. Em discordância com os achados descritos no estudo anterior, Yim e colaboradores não encontraram correlação entre a concentração de CRH plasmático e a depressão na gestação, mas sim uma associação significativa entre a concentração de CRH plasmático durante a gestação e a ocorrência de depressão pós-parto (DPP) (5). A diferença nos valores de CRH entre as mulheres que desenvolveriam ou não depressão após o parto começava na 18^a semana e aumentava progressivamente, tornando-se máxima na 39^a semana de gestação. Com o uso de uma elaborada análise estatística, os autores encontraram que o aumento da concentração de CRH plasmático nas futuras portadoras de DPP apresentava uma aceleração máxima entre 23 e 26 semanas de gestação. Após testar diversos pontos da curva de concentração de CRH ao longo da gestação, concluíram que na 25^a semana uma concentração de CRH igual ou maior a 57pg/mL teria utilidade clínica no rastreamento de DPP, com sensibilidade e especificidade próximas a 75% (valor preditivo positivo de 37,5% e valor preditivo negativo de 94,1%) (5).

Talvez pela maneira como a conclusão foi apresentada pelos autores, apontando a dosagem de CRH como “um teste sensível e específico para o diagnóstico precoce da DPP” (5), o estudo causou um impacto que ultrapassou o meio científico. Os resultados foram divulgados em boletins destinados a psiquiatras, endocrinologistas e obstetras, mas alcançaram também a imprensa não médica fora e dentro do Brasil (36,37). A expectativa em todas essas publicações era que em futuro próximo a dosagem plasmática de CRH seria exame solicitado rotineiramente no pré-natal, para o rastreamento da depressão pós-parto.

Nesse cenário, seis meses após Yim ter publicado o estudo, Rich-Edwards e colaboradores dirigiram uma carta aos editores da revista alertando sobre a prematuridade da indicação de dosagem de CRH plasmático para rastreamento da depressão pós-parto (38). Na opinião deles, uma vez que se dispunha de dois estudos com resultados conflitantes, nenhuma conduta clínica deveria ser indicada até que a comunidade científica fosse capaz de replicar os resultados e definir com

mais clareza a verdadeira relação entre a concentração plasmática de CRH na gestação e a ocorrência de depressão antes e após o parto.

O terceiro e mais robusto estudo foi publicado em 2011, por Meltzer-Brody e colaboradores, da Universidade da Carolina do Norte. Instigados pela possibilidade de existir um marcador biológico capaz de prever a depressão pós-parto e frente aos achados divergentes das publicações anteriores, os autores decidiram replicar esses estudos numa amostra de 1.230 mulheres. O CRH plasmático foi medido em dois momentos – antes de vinte semanas e entre 24 e 29 semanas – e correlacionado com a presença de sintomas depressivos na gestação e após três e doze meses do nascimento da criança (35). Uma vez que os dois estudos anteriores tinham utilizado testes estatísticos diferentes e pontos de corte distintos na EPDS, Meltzer-Brody e colaboradores processaram os resultados com ambos os testes estatísticos e com os dois pontos de corte, de maneira a replicar fielmente os estudos precedentes. Apesar da meticulosidade da análise, não foi encontrada associação significativa entre a concentração plasmática de CRH na gestação e a ocorrência de depressão, seja antes ou após o parto.

As principais características dos estudos que avaliaram a relação entre a concentração plasmática de CRH na gestação e a depressão perinatal podem ser observadas no quadro 2.

Neste ponto, vale a pena chamar a atenção para um aspecto que diz respeito aos três estudos que acabaram de ser discutidos. Apesar de todos terem partido da premissa de que mulheres com depressão antenatal e depressão pós-parto podem ter alterações da função do eixo HHA em direções opostas, as mulheres com depressão na gestação não foram excluídas do cálculo daquelas com sintomas depressivos no pós-parto. Em outras palavras, os autores consideraram como portadoras de depressão pós-parto todas as mulheres com sintomas depressivos no puerpério, desconsiderando que algumas delas já podiam estar deprimidas durante a gestação. Se as mulheres com depressão durante a gestação tiverem concentrações de CRH plasmático diferentes daquelas que iniciam o quadro após o parto, a mescla de ambos os grupos pode ter comprometido os resultados.

Se o objetivo é conhecer o papel do CRH na depressão antenatal e pós-natal, seria interessante comparar as pacientes sem sintomas depressivos, com aquelas que apresentam depressão exclusivamente na gestação e exclusivamente no pós-parto.

Quadro 2. Características dos estudos que avaliaram a relação entre a concentração plasmática de CRH durante a gestação e a presença de sintomas depressivos antes e após o parto.

Autor / ano	Rich-Edwards et al. / 2008 (4)	Yim et al. / 2009 (5)	Meltzer-Brody et.al / 2011 (35)
Amostra	Gestantes: 800 Pós-parto: 616	Gestantes: 100 Pós-parto: 100	Gestantes: 1.178 (<20 sem.); 1.080 (24-29sem.) Pós-parto: 484 (12sem.); 391 (1 ano)
IG no momento da coleta de CRH	28 semanas Rango: 25 – 37 sem.	15 ^a , 19 ^a , 25 ^a , 31 ^a , 37 ^a semanas	<20 sem; 24-29 semanas
Teste para avaliar sintomas depressivos / Ponto de corte	Gestantes: EPDS \geq 13 Pós-parto: EPDS \geq 13	Gestantes: CES-D \geq 4 Pós-parto: EPDS \geq 10	Gestantes: CES-D \geq 17 e \geq 25 Pós-parto: EPDS \geq 10 e \geq 13
Momento da avaliação dos sintomas depressivos	Gestantes: 28 sem. Pós-parto: 6 meses	Gestantes: 19 ^a , 25 ^a , 31 ^a e 37 ^a sem. Pós-parto: 8 ^a sem.	Gestantes: < 20 sem. e 24-29 sem. Pós-parto: 12 sem. e um ano
Prevalência de depressão antenatal	8,5%	Não declarada	<20sem: 24,1% (CES-D \geq 17); 11% (CES-D \geq 25) 24-29sem: 24,8% (CES-D \geq 17); 9% (CES-D \geq 25)
Prevalência de depressão pós-parto	7,5%	16%	12 sem; 18% (EPDS \geq 10); 7,6% (EPDS \geq 13)
Resultados principais / conclusão	- Log-CRH 0,22U > em mulheres com depressão na gestação. - O aumento de 1DP do log-CRH se associa ao OR de 1,48 (1,14 – 1,94) de depressão na gestação.	- CRH na 25 ^a sem. prediz DPP (Sensibilidade: 75%; VPP: 37,5%; VPn: 94,1%).	A concentração plasmática de CRH não tem relação com depressão antenatal nem pós-parto

CRH: hormônio liberador de corticotrofina. IG: idade gestacional. EPDS: Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo. CES-D: *Epidemiological Studies-Depression Scale*; VPP: valor preditivo positivo; VPn: valor preditivo negativo. DP: desvio-padrão. OR: *odds ratio*.

1.2 RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR E A DEPRESSÃO PERINATAL: UMA LACUNA NO CONHECIMENTO

Os estudos que investigaram a associação entre a concentração plasmática de CRH e os transtornos do humor do periparto o fizeram apoiados em dois fundamentos teóricos, que serão sucintamente revisados.

O primeiro, com o qual o leitor já está familiarizado, diz respeito ao papel do CRH como ligando de circuitos envolvidos na fisiopatologia da depressão, e à constatação de que sua concentração no LCR está aumentada em pacientes com depressão severa (6,13-20,22,24). Faz sentido, portanto, imaginar que qualquer situação que aumente a quantidade de CRH possa reproduzir esses efeitos.

O segundo fundamento refere-se à resposta fisiológica do eixo HHA no período pós-parto. Foi demonstrado que nas primeiras seis semanas após o parto há uma resposta diminuída da produção de ACTH ao estímulo com CRH exógeno, sugerindo supressão temporal desse eixo em decorrência das altas concentrações de CRH e cortisol no final da gestação (39). De especial interesse é o achado de que mulheres com tristeza ou depressão pós-parto mantêm essa falta de resposta ao CRH exógeno na 12^a semana após o nascimento, sugerindo um bloqueio mais acentuado ou persistente do eixo HHA (39). Novamente, é coerente supor que mulheres com concentrações maiores de CRH tenham um bloqueio mais prolongado que aquelas com concentrações menores desse hormônio.

Considerando que ambos os fundamentos pressupõem ação do CRH a nível central e que a depressão é transtorno que se processa principalmente no cérebro, investigar esses fenômenos no LCR parece mais racional do que fazê-lo em qualquer outro fluido corporal.

A constatação de que nenhum estudo tinha investigado essa associação no LCR motivou a pesquisa que aqui se apresenta. Uma vez que a maior parte do CRH circula ligada à sua proteína carregadora, questionou-se também se durante a gestação esse hormônio alcançaria o sistema nervoso central, e em que proporção.

Planejou-se, portanto, um estudo desenhado para responder a duas perguntas: a) se a concentração de CRH no LCR é diferente em mulheres grávidas e não grávidas, e b) se a concentração de CRH no LCR no final da gestação é diferente em mulheres com e sem sintomas depressivos na gestação e após o parto.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação entre a concentração de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no líquido cefalorraquidiano no final da gestação e a presença de sintomas depressivos antes e após o parto.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar se há diferença na concentração de CRH no líquido cefalorraquidiano entre mulheres grávidas e não grávidas.
- Determinar se a concentração de CRH no LCR, medida no final da gravidez, é diferente em mulheres com e sem sintomas depressivos no final da gestação.
- Determinar se a concentração de CRH no LCR, medida no final da gravidez, é diferente em mulheres com e sem sintomas depressivos, avaliados no período pós-parto.
- Determinar se a concentração de CRH no líquido cefalorraquidiano, medida no final da gravidez, é diferente entre as mulheres: i) que não tiveram sintomas depressivos; ii) com sintomas depressivos apenas durante a gravidez; iii) com sintomas depressivos na gravidez e persistindo no pós-parto e iv) com sintomas depressivos apenas após o parto.

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo. As mulheres gestantes foram avaliadas em dois momentos, com intervalo de quatro a oito semanas. Uma amostra de mulheres não gestantes foi arrolada para comparar as concentrações hormonais com as gestantes.

3.2 AMOSTRAGEM

- Gestantes: amostra por conveniência realizada em dois hospitais privados da cidade de Brasília – DF, cuja clientela é composta majoritariamente por usuários do Sistema de Saúde Suplementar (planos de saúde). No período de 17 de janeiro a 22 de fevereiro de 2011, dois pesquisadores abordaram todas as gestantes internadas e convidaram a participarem aquelas que cumpriam com os critérios de seleção.
- Mulheres não gestantes: amostra por conveniência realizada em hospital público da cidade de Gama – Distrito Federal, pertencente à Secretaria de Saúde do Distrito Federal, cuja clientela é composta por usuários do Sistema Único de Saúde. No período de 24 de janeiro a 28 de fevereiro de 2011, nos dias em que estava de serviço, um pesquisador convidou a participar do estudo as mulheres que seriam submetidas a raque-anestesia para esterilização cirúrgica eletiva, dentro de um programa de acesso à anticoncepção cirúrgica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

- Gestantes
 - Critérios de inclusão: opção por cesariana eletiva, idade gestacional entre 37 e 42 semanas e consentimento em participar do estudo.
 - Critérios de exclusão: trabalho de parto ou contrações uterinas regulares, ruptura prematura de membranas, gemelaridade, hipertensão arterial, diabetes, uso de medicação antidepressiva nos últimos seis meses, uso de corticosteróides durante a gestação e diagnóstico de patologia obstétrica ou fetal.
- Mulheres não gestantes:
 - Critérios de inclusão: necessidade de raque-anestesia para procedimento cirúrgico eletivo e consentimento em participar do estudo.
 - Critérios de exclusão: uso de medicação antidepressiva nos últimos seis meses.

3.4 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

3.4.1 Instrumento de avaliação dos sintomas depressivos

Foi utilizada a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) (40), instrumento criado especificamente para avaliação de sintomas depressivos no pós-parto e validado também para uso durante a gestação (41). Trata-se de um questionário de autopreenchimento, composto por dez enunciados que descrevem os sentimentos da mulher nos últimos sete dias e para cada um dos quais há quatro opções de resposta. O valor das respostas varia de zero (ausência de sintoma) a três (sintoma grave), de modo que ao final do teste obtém-se uma pontuação entre zero e trinta pontos.

No presente estudo foi utilizada uma versão em português que tinha sido previamente validada em puérperas brasileiras com nível social e educacional similares aos da amostra (43) (ANEXO 2). Escolheu-se o ponto de corte de 13 ou mais para aumentar a especificidade e porque esse ponto foi utilizado nos dois maiores estudos que relacionaram a concentração de CRH no plasma com a depressão perinatal (4,35), o que facilitaria a comparação dos resultados.

3.4.2 Técnica e momento de aplicação da EPDS

A EPDS deve ser preenchida em um ambiente reservado, orientado à paciente a escolher os itens que reflitam seus sentimentos dos últimos sete dias, não apenas do dia da aplicação (41). Idealmente a mulher deve estar desacompanhada, já que os sintomas podem ser exagerados ou minimizados na presença de parentes (40). Ainda que existam pessoas do seu lado, ela deve ser orientada a não discutir as respostas com terceiros (41).

A primeira aplicação da EPDS foi realizada no hospital, momentos antes da cesárea. Um observador entregava a escala à paciente e a orientava a responder com base nos sentimentos experimentados nos últimos sete dias e não apenas naquele momento. Quatro a oito semanas depois, foi entregue no domicílio da paciente um envelope contendo a segunda escala, que era recolhida após confirmar por telefone que a mesma tinha sido preenchida. Junto com essa segunda escala anexou-se um bilhete com orientações sobre a maneira como a EPDS devia ser preenchida, a conduta que seria adotada em caso do teste indicar depressão e o momento em que a EPDS seria recolhida para não interferir na rotina diária do binômio mãe-filho (ANEXO 3).

3.4.3 Depressão: definição de caso positivo

No presente estudo foi considerada deprimida toda paciente que alcançasse treze ou mais pontos na EPDS. Os termos “deprimida” e “portadora de sintomas depressivos” foram usados de forma indistinta e escolhidos segundo a conveniência para manter a harmonia sintática.

3.5 MENSURAÇÃO HORMONAL

O CRH é um peptídeo lábil, sensível a fatores que tanto podem agir na fase pré-analítica como no processo de mensuração em si (44). Uma vez que a temperatura elevada, o sacudimento no transporte e o tempo de armazenamento no congelador parecem ter influência na quantidade de peptídeo recuperado da amostra, é recomendável que cada pesquisador defina com critérios rígidos seu protocolo de manejo pré-analítico e analítico das amostras (44).

No protocolo criado para o presente estudo foram estipulados critérios de coleta, manutenção até o transporte ao centro de armazenamento, armazenamento, processamento pré-analítico imediato e técnica de análise propriamente dita.

3.5.1 Coleta, manutenção, transporte e armazenamento das amostras

Uma vez que a secreção de CRH placentário não segue um ritmo circadiano, mas ocorre de maneira contínua e pulsátil (45), não foi definido um horário preferencial para a coleta. Após a punção lombar para raque-anestesia, esperava-se o gotejamento espontâneo de LCR claro, não tinto de sangue, e então se aspirava 1mL de líquido com uma seringa. O material era transferido para um tubo de polipropileno do tipo Eppendorf e imediatamente colocado na geladeira da maternidade, a temperatura menor que 4°C. Num intervalo sempre menor do que seis horas, as amostras eram transportadas em caixa de isopor com gelo para a Universidade de Brasília, onde eram armazenadas a -80°C até o dia da mensuração. O tempo de armazenamento no *freezer* antes do processamento das amostras nunca ultrapassou sessenta dias.

3.5.2 Manejo pré-analítico imediato e mensuração do hormônio liberador de corticotrofina

As amostras foram descongeladas horas antes do processo de mensuração.

Considerando que o CRH circula no sangue geralmente ligado à proteína carregadora de CRH, é prática habitual que antes da mensuração plasmática seja utilizado algum processo de extração do peptídeo, sendo os elementos mais usados

para esse propósito o metanol ou um tipo de filtro específico denominado “Coluna Sep-18” (44). No entanto, apoiados nas observações de Geraciotti e colaboradores, de que não foi identificada proteína carregadora de CRH no líquido cefalorraquidiano, foram seguidas as recomendações desse autor e não foi usado nenhum método de extração do peptídeo no presente estudo (46).

O CRH foi mensurado com a técnica de Enzima Imuno Ensaio (ELISA), utilizando o kit EK-019-06 da empresa Phoenix Pharmaceuticals (USA), seguindo as instruções do fabricante. A faixa de detecção do kit utilizado varia de zero a 100.000pg/mL, e o produto é licenciado para uso no LCR.

Após o processo de mensuração, os valores foram convertidos à escala logarítmica para induzir normalidade e registrados em termos de log-CRH.

3.5.3 Cálculo do índice de massa corporal (IMC)

O cálculo do índice de massa corporal anterior à gestação foi realizado com base nas informações da paciente quanto à sua estatura e peso pré-gravídicos.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na descrição das características da amostra, as variáveis categóricas foram classificadas em frequência e percentagem, e as variáveis quantitativas em termos de média e desvio-padrão.

A diferença de concentração de CRH no LCR entre mulheres gestantes e não gestantes foi avaliada pela comparação das médias, utilizando o teste *t de Student*.

As diferenças entre mulheres com e sem sintomas depressivos quanto à idade, paridade, escolaridade e estado civil foram avaliadas através dos testes qui ao quadrado ou exato de Fisher.

A variação na concentração de CRH no LCR em função de variáveis biológicas e sociodemográficas foi avaliada pela análise de variância (ANOVA).

A diferença da concentração de CRH no LCR de pacientes sem sintomas depressivos e aquelas com esses sintomas foi realizada pela comparação de médias, utilizando o teste t de Student.

Para todos os testes foi considerado o $p < 0,05$ como nível de significância estatística.

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 19.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo seguiu as diretrizes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) para estudos envolvendo seres humanos. Todas as participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXOS 4 e 5).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Brasília, sob registro n.º CEP/UCB 169/2008 (ANEXO 6).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA E DECLARAÇÃO DE PERDAS

Cento e onze gestantes cumpriram os critérios de inclusão. Após o parto, quatro mulheres não preencheram a EPDS – três delas porque mudaram de cidade e uma porque manifestou vontade de abandonar o estudo – e essas foram excluídas do cálculo de depressão pós-parto.

Vinte e duas mulheres não gestantes cumpriram os critérios de inclusão e comporam o grupo para comparação da concentração de CRH no LCR entre gestantes e não gestantes.

As características biológicas e sociodemográficas das mulheres gestantes e não gestantes que comporam a amostra podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1. Características biológicas e sociodemográficas das mulheres gestantes (n=111) e não gestantes (n=22) que participaram do estudo

	GESTANTES		NÃO GESTANTES	
	N	%	N	%
Idade (anos)				
até 25	12	11	1	4,5
de 26 a 29	41	37	6	27,5
de 30 a 34	33	30	13	59
de 35 até 39	19	17	2	9
40 ou mais	6	5	0	0
Escolaridade				
E. Médio Incompleto	2	2	11	50
E. Médio Completo	14	13	11	50
E. Superior Incompleto	12	11	0	0
E. Superior Completo	58	52	0	0
Pós-Graduada	25	23	0	0
Estado Civil				
Casada	97	87	16	73
Solteira	14	13	6	27
IMC (kg/m²)				
até 24	80	72	10	45
de 25 a 29	20	18	12	55
30 ou mais	11	10	0	0
Paridade				
Nenhum	62	56	1	4,5
1 ou mais	49	44	21	95,5
Sexo bebê				
Feminino	55	50	NA	NA
Masculino	56	50	NA	NA
Idade gestacional				
37 a 38 semanas	16	14	NA	NA
38 a 39 semanas	86	77	NA	NA
40 semanas ou mais	9	8	NA	NA

IMC: índice de massa corpórea. NA: não se aplica.

4.2 COMPARAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR ENTRE MULHERES GESTANTES E NÃO GESTANTES

Como apresentado na tabela 2, o LCR das mulheres gestantes apresentava, em média, 0,46 log-CRH (equivalente a 28pg/mL) a mais do que o das não gestantes, tendo sido esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$ – t de Student). Essa diferença é melhor observada na figura 2.

Tabela 2. Média da concentração de CRH (log-CRH) no LCR de mulheres gestantes (n = 111) e não gestantes (n = 22)

	Log-CRH	
	média (extremos)	desvio-padrão
Gestantes (n = 111)	4 (2,5-5,6)*	0,50
Não gestantes (n = 22)	3,6 (3-4,2)	0,26

* $p = 0,001$ em relação a não gestantes

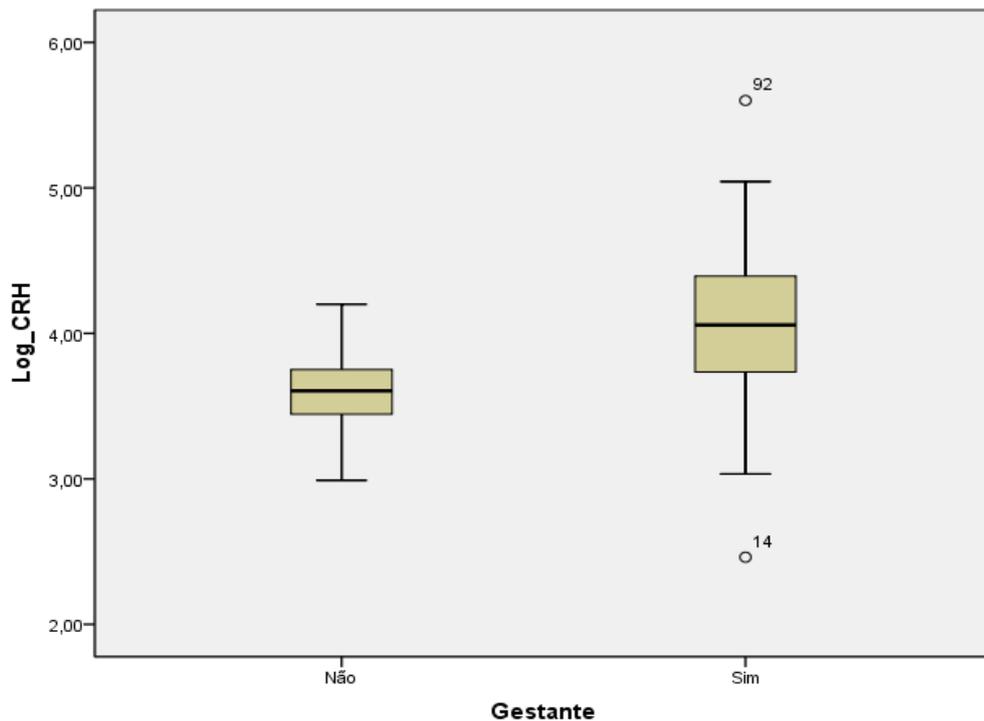


Figura 2. Comparação da concentração de CRH no LCR entre gestantes e não gestantes (os números indicam valores extremos e representam o numeral de identificação da paciente na planilha de arquivo de dados).

A diferença significativa na concentração de CRH no LCR entre gestantes e não gestantes manteve-se após excluir os valores extremos (*outliers*), permanecendo em 0,46 log-CRH.

4.3 DISTRIBUIÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS NA AMOSTRA

Onze pacientes apresentaram sintomas depressivos na gestação, mostrando prevalência de 10,3% de depressão antenatal. Na avaliação pós-parto, doze mulheres apresentaram sintomas depressivos, indicando prevalência de 11,2%.

No entanto, das doze pacientes com depressão reconhecida após o parto, seis já apresentavam esses sintomas durante a gestação, de forma que em apenas seis das 107 pacientes o quadro teve início de fato após o nascimento da criança. Esse grupo seria, estritamente, o portador de depressão pós-parto, resultando numa prevalência do transtorno de 5,6% da amostra total.

Portanto, na amostra estudada, 84% não teve sintomas depressivos, 4,6% teve sintomas depressivos apenas na gestação, 5,6% apenas no pós-parto e 5,6% na gestação e persistindo após o parto.

A distribuição das mulheres por faixa etária foi de 9 (8,4%) com menos de 25 anos, 73 (68,2%) com idade entre 25 e 35 anos e 25 (23,3%) com mais de 36 anos. Observa-se na tabela 3 que não ocorreu diferença estatística entre as idades das mulheres sem depressão com aquelas que tiveram depressão em algum momento do período examinado ($p = 0,98$, $p = 0,84$ e $p = 0,76$).

Em relação à escolaridade, a maioria tinha escolaridade superior completa (53,2%) e ao incluir àquelas que tinham também pós-graduação (23,3%), a casuística é composta por 82 mulheres (76,7%) com curso superior. Não se constatou diferença significativa na presença ($n = 17$) ou não ($n = 90$) de depressão nas mulheres com curso superior em relação àquelas que não tinham ($p = 0,75$). Também não se observou diferença nessa escolaridade ao se comparar o grupo sem depressão com aqueles com depressão antes e após ($p = 0,63$), somente antes ($p = 0,55$) e somente após o parto ($p = 0,33$) (Tabela 3).

A maioria das gestantes era nulípara (56%). Não ocorreu diferença significativa entre as mulheres que não tinham ainda filhos e aquelas com filhos em relação à presença ou não de depressão ($p = 0,17$). Também não se teve diferença estatística

significativa em relação a paridade se havia depressão antes e após ($p = 0,39$), somente antes ($p = 0,64$) e somente após o parto ($p = 0,69$) (Tabela 3).

Ocorreu predomínio das mulheres casadas ou em união estável (86,9%) em relação às solteiras (13,1%). As mulheres solteiras tiveram maior percentual de depressão em relação às casadas ou com união estável ($p = 0,002$), e isso foi mais significativo nas que tinham depressão antes e após o parto ($p = 0,002$). No entanto, não se observou diferença significativa entre as solteiras e casadas ou com união estável nas frequências de depressão somente antes ($p = 0,43$) e após o parto ($p = 0,54$) (Tabela).

Tabela 3. Prevalência de depressão e comparação das variáveis demográficas entre mulheres sem sintomas depressivos, com depressão apenas antes do parto, com depressão somente após o parto ou com depressão na gestação e persistindo após o parto

Variáveis	Amostra total (n = 107)	Sem depressão (n = 90)	Depressão apenas antes do parto (n = 5)	Depressão apenas após o parto (n = 6)	Depressão antes e após o parto (n = 6)
Sintomas depressivos (%)	15,8	0	4,7	5,6	5,6
Idade (anos; média ± DP)	31,6 ± 5,1	31,6 ± 5,3	32,2 ± 4,1	31,3 ± 5,1	31,8 ± 3,4
Escolaridade – n (%)					
Médio incompleto	2 (1,8)	1 (1,1)	0	0	1 (16,6)
Médio completo	13 (12,1)	12 (13,3)	0	1 (16,6)	0
Superior incompleto	10 (9,3)	9 (10)	0	0	1 (16,6)
Superior completo	57 (53,2)	46 (51,1)	3 (60)	4 (66,7)	4 (66,7)
Pós-graduação	25 (23,3)	22 (24,4)	2 (40)	1 (16,6)	0
Paridade – n (%)					
Nulípara	60 (56)	53 (58,9)	2 (40)	3 (50)	2 (33,3)
1 ou mais	47 (44)	37 (41,1)	3 (60)	3 (50)	4 (66,7)
Estado civil – n (%)					
Casada ou união estável	93 (86,9)	81 (90)*	4 (80)	6 (100)	2 (33,3)
Solteira	14 (13,1)	9(10)	1 (20)	0	4 (66,7) [†]

* $p = 0,002$ em relação ao conjunto de mulheres que teve depressão em algum momento.

[†] $p = 0,002$ em relação às não deprimidas

4.4 RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR NO FINAL DA GESTAÇÃO E A PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS

Como citado anteriormente, na amostra de gestantes o log-CRH variou de 2,46 a 5,60, com média (DP) de 4,07 (0,51) (Tabela 2).

A análise de variância (ANOVA) não mostrou variação significativa da concentração de CRH no LCR em função das variáveis biológicas e sociodemográficas ($p > 0,05$ – Teste F – tabela 4).

Tabela 4. Características biológicas e sociodemográficas maternas e concentração de CRH no LCR no final da gestação, expressa em escala logarítmica (log-CRH)

	N	%	Média	Desvio-padrão	Significância Teste F
Idade (anos)					
até 25	12	11	3,98	0,41	0,93
de 26 a 29	41	37	4,04	0,49	
de 30 a 34	33	30	4,09	0,57	
de 35 a 39	19	17	4,12	0,56	
40 ou mais	6	5	4,15	0,44	
Escolaridade					
E. Médio Incompleto	2	2	4,02	0,52	0,63
E. Médio Completo	14	13	3,96	0,42	
E. Superior Incompleto	12	11	4,18	0,43	
E. Superior Completo	58	52	4,03	0,49	
Pós-Graduação	25	23	4,17	0,63	
Estado Civil					
Casada	97	87	4,09	0,53	0,20
Solteira	14	13	3,91	0,32	
IMC (kg/m²)					
		0			
até 24	80	72	4,09	0,56	0,53
de 25 a 29	20	18	3,95	0,35	
30 ou mais	11	10	4,07	0,33	
Paridade					
Nenhum	62	56	4,07	0,45	0,92
1 ou mais	49	44	4,06	0,58	
Sexo bebê					
		0			
Feminino	55	50	4,04	0,41	0,59
Masculino	56	50	4,09	0,59	
Idade gestacional (semanas)					
até 37	16	14	4,02	0,47	0,83
de 38 a 39	86	77	4,07	0,52	
40 ou mais	9	8	4,14	0,55	

IMC: Índice de massa corporal

4.4.1 Comparação entre as pacientes com e sem sintomas depressivos na gestação

Não foi encontrada diferença significativa na concentração de CRH no LCR de pacientes com e sem sintomas depressivos no final da gestação ($p = 0,92$ – t de Student – tabela 5).

Tabela 5. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres com e sem sintomas depressivos no final da gestação

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 100)	4,07	3,96 – 4,17
Com depressão (n = 11)	4,08	3,78 – 4,39

P = 0,92

4.4.2 Comparação entre as pacientes com e sem sintomas depressivos avaliados quatro a oito semanas após o parto

A concentração de CRH no LCR no final da gestação não teve diferença significativa entre mulheres com e sem sintomas depressivos reconhecidos após o parto ($p = 0,66$ – t de Student – tabela 6).

Tabela 6. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres com e sem sintomas depressivos quatro a oito semanas após o parto

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 95)	4,06	3,95 – 4,16
Com depressão (n = 12)	4,13	3,83 – 4,42

P = 0,66

4.4.3 Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram exclusivamente na gestação

A concentração de CRH no LCR no final da gestação não teve diferença significativa entre mulheres sem depressão e aquelas que apresentaram sintomas depressivos na gestação, mas não no período pós-parto ($p = 0,67$ – t de Student – tabela 7).

Tabela 7. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem sintomas depressivos e aquelas com depressão apenas antes do parto

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 90)	4,05	3,94 – 4,16
Com depressão (n = 5)	4,16	3,68 – 4,63

P = 0,67

4.4.4 Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram exclusivamente no pós-parto

Não foi observada diferença significativa na concentração de CRH entre as mulheres sem sintomas depressivos e aquelas que desenvolveram sintomas depressivos após o parto ($p = 0,42$ – t de Student – tabela 8).

Tabela 8. Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem depressão e mulheres com depressão iniciada após o nascimento da criança

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 90)	4,05	3,94 – 4,16
Com depressão (n = 6)	4,24	3,80 – 4,67

P = 0,42

4.4.5 Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram na gestação e persistindo após o parto

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na média de log-CRH no LCR de pacientes sem depressão e as que tinham sintomas depressivos na gestação e que persistiram após o parto ($p = 0,87$ – t de Student – tabela 9).

Tabela 9 – Comparação das médias de log-CRH entre mulheres sem depressão e mulheres com sintomas depressivos na gestação e persistindo após o parto

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 90)	4,05	3,94 – 4,16
Com depressão (n = 6)	4,02	3,59 – 4,45

P = 0,88

4.4.6 Comparação entre as pacientes que não tiveram sintomas depressivos e as que apresentaram esses sintomas em algum momento antes ou após o parto.

A concentração de CRH no LCR no final da gestação não foi diferente entre mulheres sem sintomas depressivos e as que apresentaram esses sintomas em algum momento, seja antes ou após o parto ($p = 0,54$ – t de student – tabela 10).

Tabela 10 – Comparação das médias de log-CRH entre mulheres que não tiveram sintomas depressivos e as que os tiveram em qualquer momento, antes ou após o parto

	Log-CRH	
	Média	Intervalo de confiança a 95%
Sem depressão (n = 90)	4,05	3,94 – 4,16
Com depressão (n = 17)	4,14	3,89 – 4,39

P = 0,54

5 DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrada uma maior concentração de CRH no LCR de mulheres grávidas, quando comparadas às não grávidas. Esse achado é discordante do único estudo identificado que fez essa comparação anteriormente (47). Ao analisar o LCR de doze gestantes (37-40 semanas) e de dez mulheres não gestantes, Sasaki e colaboradores não encontraram diferença significativa na concentração de CRH, apesar das concentrações plasmáticas de ACTH, cortisol e CRH terem sido significativamente diferentes. Na interpretação desses autores, o CRH encontrado no LCR seria de origem hipotalâmica, e não estaria aumentado porque a hiperatividade do eixo hipófise-adrenal no final da gestação seria efeito do CRH placentário e não hipotalâmico (47). A análise de ambos os estudos não permite identificar uma causa metodológica que explique a discrepância, mas é possível especular dois argumentos a favor dos resultados encontrados nesta pesquisa. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra deste estudo é sensivelmente maior. Adicionalmente, se de fato o CRH presente no LCR é apenas de origem hipotalâmica e há uma hiperatividade do eixo hipófise-adrenal comandada pelo CRH placentário no final da gestação, seria de esperar uma diminuição do CRH no LCR, em função da supressão exercida no hipotálamo pelo excesso de cortisol e ACTH.

No que tange aos transtornos do humor no periparto, o achado de aumento de CRH no LCR de gestantes é interessante, porque os estudos que avaliaram a correlação entre o CRH sérico e a depressão perinatal partiram do pressuposto de que a atividade desse hormônio está aumentada no sistema nervoso central no final da gestação (4,5) (35), mas o aumento desse hormônio no LCR não tinha sido descrito antes. Na realidade, a avaliação do LCR nas alterações do humor do periparto é território largamente inexplorado. Que se tenha conhecimento, apenas um estudo com amostra pequena (n=33) correlacionou a concentração de citocinas no LCR no momento do parto com as alterações do humor, tendo encontrado aumento de fator de necrose tumoral- α e interleucina-6 em pacientes que desenvolveriam DPP (48).

A escassez de estudos no LCR talvez possa ser explicada pelo questionamento ético de realizar punção lombar em gestantes apenas por interesse científico e porque o próprio trabalho de parto pode induzir mudanças na concentração de hormônios no líquido, tornando inadequada a coleta por ocasião da analgesia de

parto. No presente estudo as mulheres não estavam em trabalho de parto e foram excluídas outras condições associadas ao aumento do CRH sérico, como gemelaridade (49), rotura de membranas, (50) síndromes hipertensivas (50), uso de antidepressivos (29) e patologias fetais (51).

O aumento da concentração de CRH no LCR de mulheres gestantes encontrado aqui levanta a interessante questão de se ele tem origem central ou periférica. Considerando que no final da gestação as concentrações plasmáticas de CRH aumentam mais de mil vezes (53) e alcançam as encontradas no sistema porta-hipofisário (53), pode se especular que o CRH encontrado no LCR tenha origem periférica. Essa hipótese é suportada pelo interessante estudo realizado por Magiakou e colaboradores (39). Esses autores avaliaram a produção de ACTH após administração de CRH bovino em 17 mulheres na 3^a, 6^a e 12^a semanas pós-parto e comprovaram uma supressão da resposta nas primeiras duas avaliações, com normalização na terceira. Os autores concluíram que nas primeiras semanas pós-parto há um bloqueio central da produção de CRH, provavelmente em função do hipercortisolismo da gestação (39). Se essa suposição for correta e o hipotálamo de fato estiver severamente suprimido durante a gestação, é pertinente pensar que o hormônio mensurado no LCR no presente estudo seja oriundo da periferia, isto é, sintetizado pela placenta. Contudo, o papel desse hormônio na fisiologia ou fisiopatologia do sistema nervoso central no periparto é desconhecido.

No estudo aqui apresentado não foi encontrada associação entre a concentração de CRH no LCR e a presença de sintomas depressivos antes ou após o parto. Para analisar este e outros estudos que avaliaram o papel dos hormônios nas alterações do humor do periparto há que considerar três aspectos importantes: a) a definição de depressão utilizada, b) o limite temporal definido para considerá-la como depressão pós-parto e c) o que se entende por associação positiva ou negativa entre os hormônios e a depressão.

O presente estudo e os que mediram o CRH no plasma (4,5,35) identificaram a presença de sintomas depressivos através de testes de autopreenchimento, o mais difundido dos quais é a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) (40,41). Trata-se de teste de rápida execução, largamente utilizado em pesquisa e validado em diferentes línguas e países, onde provou que discrimina adequadamente mulheres deprimidas e não deprimidas (42). No estudo original, utilizando um ponto de corte de 12 ou mais pontos, os autores descreveram

sensibilidade de 86%, especificidade de 78% e valor preditivo positivo de 73%, quando comparada a uma entrevista estruturada para diagnóstico de depressão (40). Deve-se ressaltar, no entanto, que apesar de ser ferramenta amplamente utilizada para separar grupos de mulheres com e sem depressão em nível de pesquisa, a EPDS não permite o diagnóstico clínico de depressão, mas diz apenas que a paciente tem sintomas suficientes para fazer esse diagnóstico provável, merecendo uma entrevista clínica para confirmação diagnóstica (42). Pelo exposto, apesar da praticidade do uso das escalas em nível de pesquisa, deve-se ter em mente o potencial viés do seu uso.

A presença de sintomas depressivos no puerpério tem conotação distinta na dependência do tempo transcorrido do parto e deve-se fazer a distinção entre duas entidades com evolução e prognóstico diferentes: a tristeza ou *blues* pós-parto e a depressão pós-parto. O *blues* é um transtorno transitório, extremamente frequente, que afeta 50 a 80% das puérperas (54) e aparece nos primeiros dias após o parto. Caracteriza-se por labilidade do humor e crises de choro e tem prognóstico muito favorável, desaparecendo habitualmente em sete a dez dias sem tratamento específico (55). Considerando a elevada prevalência desse quadro e a sua reversão espontânea, é possível que represente um ajuste às flutuações hormonais do periparto (54). No assunto em tela, é importante analisar aqui o estudo que mostrou um bloqueio mais prolongado do eixo HHA em puérperas deprimidas e que é citado repetidamente para suportar a tese da supressão do eixo HHA na DPP (39). Na verdade, das oito mulheres com sintomas depressivos desse estudo, sete tinham blues e, apenas uma, depressão pós-parto (39).

Diferentemente da tristeza pós-parto, que reverte em alguns dias, a DPP tem a mesma evolução dos quadros depressivos não puerperais, com duração média de dois a seis meses (56). Apesar do amplo emprego do termo, não há na atualidade um consenso sobre a definição da depressão pós-parto (57), e houve uma mudança de conceito que tem implicações diretas com o assunto que aqui se discute. No estudo pioneiro de Pitt (58), que levantou a possibilidade do transtorno ter características distintas da depressão em outras fases da vida, as mulheres foram avaliadas no sétimo mês de gestação e novamente seis a oito semanas após o parto, e consideradas como portadoras de DPP apenas aquelas livres de sintomas na gravidez e que desenvolveram o quadro após o nascimento da criança (58). No entanto, com o passar dos anos foi se perdendo essa especificidade, estendendo o

termo para todos os casos de depressão reconhecidos após o parto. Se do ponto de vista assistencial essa mudança pode ter pouca importância, uma vez que todas as mulheres deprimidas precisam de cuidados, na esfera da investigação científica a situação é diferente. Se a DPP tiver características e fatores desencadeantes próprios, a mescla com pacientes que já estavam deprimidas na gestação e continuam após o parto representa uma contaminação e pode gerar vieses na interpretação dos estudos (59). Ao trazer a questão para a associação entre o CRH e a DPP, observa-se que os três estudos que mediram esse hormônio no plasma (4, 5) (35) consideraram como portadoras de DPP todas as que apresentavam sintomas depressivos no pós-parto, sem excluir àquelas já deprimidas durante a gestação. Uma vez que o pressuposto teórico desses estudos era que a depressão ante e pós-natal segue caminhos opostos quanto à função do eixo HHA (34), teria sido interessante analisar os resultados separando os grupos que apresentavam depressão exclusivamente na gestação e exclusivamente no pós-parto. Apesar de essa distinção ter sido feita no estudo aqui exposto, não foram encontradas diferenças entre os subgrupos.

Contudo, a identificação das mulheres nas quais o transtorno teve início após o parto foi importante porque trouxe uma informação nova. Até o presente, os estudos sobre DPP publicados no Brasil descreveram a prevalência de sintomas depressivos no puerpério, sem analisar que proporção desses casos teve início após o parto (60,61). Na amostra aqui estudada, metade das mulheres com depressão diagnosticada após o parto já apresentava esses sintomas durante a gestação, de maneira que a prevalência de depressão com início após o parto foi de 5,6%. Porém, mas importante do que a prevalência, que pode variar em função do instrumento e do ponto de corte utilizado, e o conhecimento de que cerca da metade dos casos reconhecidos no puerpério podem, em sentido estrito, ser rotulados como DPP. Essas observações foram submetidas para publicação, e o artigo pode ser consultado no Apêndice.

O momento da avaliação dos sintomas depressivos também pode ter influência nos resultados. Se a premissa de que a DPP decorre de um bloqueio prolongado do eixo HHA for verdadeira, parece mais provável que o transtorno seja reconhecido em estudos que procurem sintomas depressivos nas primeiras semanas após o parto. No estudo de Rich-Edwards e colaboradores (4) em que os sintomas depressivos foram avaliados seis meses após o parto é possível que alguns casos

de DPP já tenham regredido e inclusive tenham começado novos transtornos não relacionados ao parto. A janela temporal usada para avaliação dos sintomas depressivos no presente estudo, entre quatro a oito semanas após o parto, diminuiu o risco desses vieses.

Por último, cabe a questão do que deve ser entendido como associação positiva ou negativa entre determinado hormônio e a depressão perinatal. Considerando que na transição do parto ocorrem bruscas mudanças nas concentrações de estradiol, CRH, cortisol e prolactina e que esses hormônios têm efeito conhecido na modulação do humor, vários pesquisadores tentaram encontrar uma correlação entre a concentração plasmática desses e as alterações do humor no periparto (62), com resultados desalentadores (62,63). Aqui poderia se apontar a heterogeneidade metodológica dos estudos e o fato de não terem mensurado os hormônios a nível central, mas talvez a questão maior seja o que se esperava encontrar nesses estudos. Um enfoque racional da etiologia dos transtornos psiquiátricos deve incluir fatores como a vulnerabilidade genética, a personalidade do indivíduo e as influências do ambiente biológico e social (64). Está bem definido que fatores psicossociais, como conflitos conjugais, falta de suporte familiar e desemprego, se associam a maior risco de DPP (65, 66). A omissão desses fatores e a tentativa de encontrar um fator biológico exclusivo que explique o transtorno, va em desencontro com o conceito atual sobre a gênese dos transtornos do humor (67). A interação de fatores genéticos e hormonais ficou patente no interessante estudo publicado por Block e colaboradores (68). Para simular os efeitos da gravidez e pós-parto em 16 voluntárias não gestantes, os autores administraram altas doses de estrogênio e progesterona por oito semanas, e a seguir suspenderam a oferta de maneira abrupta. Das 16 mulheres, oito não tinham antecedente de depressão pós-parto e permaneceram assintomáticas após a retirada dos hormônios. Em contrapartida, das oito mulheres restantes, que tinham antecedente de DPP, cinco apresentaram alterações do humor significativas (68). O fato das mulheres terem reproduzido os sintomas sem estar expostas ao estresse físico e social que representa o parto sugere que há um grupo de pacientes com uma maior sensibilidade às mudanças fisiológicas do periparto, ou, nas palavras de Yonkers, “uma sensibilidade anormal às mudanças hormonais normais do periparto” (67). A maior susceptibilidade desse grupo pode se dever a diferenças genéticas, como polimorfismos dos receptores de estradiol, progesterona, cortisol ou CRH.

Assim, o fato de não encontrar diferenças nas concentrações quantitativas de um hormônio não significa que ele não tenha relação alguma com os transtornos do humor perinatais. Considerando o efeito do estradiol, do cortisol e do CRH na esfera afetiva é racional pensar que o brusco decréscimo hormonal do pós-parto tenha algum efeito emocional nessas mulheres. O equívoco seria imaginar a depressão perinatal como um modelo clássico de doença endócrina, semelhante ao hipertireoidismo, em que o aumento mensurável de um hormônio explique totalmente a doença. É pouco provável que seja encontrada esse tipo de relação com qualquer hormônio.

Finalmente, cabe reconhecer que o estudo aqui apresentado tem várias limitações. Há diversos estudos sugerindo que o CRH está aumentado em pacientes que evoluem com trabalho de parto prematuro (10,11) e o fato da amostra ter se restringido às gestantes de termo certamente excluiu essas mulheres. O critério usado para definir o caso de depressão foi a EPDS e não uma entrevista estruturada, que é o padrão ouro para diagnóstico do transtorno. Adicionalmente, apesar de se ter orientado às mulheres a declarar seus sentimentos dos últimos sete dias, o momento da aplicação da primeira EPDS, logo antes da cesárea, pode ter sido inadequado. Apesar dos resultados aqui encontrados serem concordantes com o estudo mais robusto e bem desenhado sobre a relação entre o CRH plasmático e a depressão perinatal, não se tem a pretensão de que discussão esteja acabada. Novos estudos realizados no LCR poderão confirmar ou refutar os achados que aqui foram descritos.

6 CONCLUSÕES

Nas amostras comparadas no presente estudo, a média da concentração de CRH no LCR de mulheres gestantes foi significativamente maior do que a média das não gestantes.

A concentração de CRH no LCR, medida no final da gravidez, não foi diferente entre mulheres com e sem sintomas depressivos na gestação, nem entre as mulheres com e sem sintomas depressivos reconhecidos após o parto.

A concentração de CRH no LCR, medida no final da gravidez, não foi diferente entre as mulheres: i) que não tiveram sintomas depressivos; ii) com sintomas depressivos apenas durante a gravidez; iii) com sintomas depressivos na gravidez e persistindo no pós-parto e iv) com sintomas depressivos apenas após o parto.

Os resultados aqui apresentados sugerem que a concentração de CRH no líquido cefalorraquidiano no final da gestação não é fator determinante para a presença ou ausência de sintomas depressivos no período perinatal.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS, editores. Dicionário Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
2. Ediciones Larousse. Larousse diccionario enciclopédico. 14ª edición. México DF: Ediciones Larousse; 2008.
3. Eco U. Como se hace una tesis. 6ª edición. Barcelona: Editorial Gedisa; 2001.
4. Rich-Edwards JW, Mohllajee K, Kleinman K, Hacker MR, Majzoub J, Wright RJ, et al. Elevated midpregnancy corticotropin-releasing hormone is associated with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1946-51.
5. Yim IS, Glynn LM, Schetter CD, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(2):162-9.
6. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999;160(1):1-12.
7. 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;7:254-75.
8. Habib K, Weld K, Rice K, Pushkas J, Champoux M, Listwak S, et al. Oral administration of an oral corticotrophin-releasing hormone antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine and autonomic responses in primates. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:6079-84.
9. Riley SC, Challis JR. Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. *Placenta.* 1991;12(2):105-19.
10. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995;1:460-63.
11. Smith R, Nicholson RC. Corticotropin releasing hormone and the timing of birth. *Front Biosci.* 2007;12(3):912-8.
12. Chan EC, Falconer J, Madsen G, Rice KC, Webster EL, Chrousos GP, et al. A corticotrophin-releasing hormone type I receptor antagonist delays parturition in sheep. *Endocrinology.* 1998;139(7):3357-60.

13. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(1):55-68.
14. Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984;14;226(4680):1342-4.
15. Bánki CM, Bissette G, Arató M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1987;144(7):873-7.
16. Arató M, Bánki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry.* 1989;25(3):355–9.
17. Arató M, Bánki CM, Nemeroff CB, Bissette G. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and suicide. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;487:263–70. Citado por: Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999;160(1):1-12.
18. Widerlöv E, Bissette G, Nemeroff CB. Monoamine metabolites, corticotropin releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affect Disord.* 1988;14(2):99–107.
19. France RD, Urban B, Krishnan KR, Bissette G, Bánki CM, Nemeroff C, et al. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression. *Biol Psychiatry.* 1988;23(1):86-8.
20. Risch SC, Lewine RJ, Jewart RD, Pollard WE, Caudle JM, Kalin NH, et al. Relationship between cerebrospinal fluid peptides and neurotransmitters in depression. In: Risch SC, editor. *Central Nervous System Peptide Mechanisms in Stress and Depression.* Washington DC: American Psychiatric Press, 1991. p.93-103. Citado por: Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999;160(1):1-12.
21. Molchan SE, Hill JL, Martinez RA, Lawlor BA, Mellow AM, Rubinow DR, et al. CSF somatostatin in Alzheimer's disease and major depression: relationship to hypothalamic pituitary–adrenal axis and clinical measures. *Psychoneuroendocrinology.* 1993;18(7): 509-19.
22. Bánki CM, Karmacs L, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid neuropeptides in mood disorders and dementia. *J Affect Disord.* 1992;25(1):39–45.

23. Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold PW. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects. *Am J Psychiatry*. 1987;144 (5):641-5.
24. Kling MA, Roy A, Doran AR, Calabrese JR, Rubinow DR, Whitfield HJ, et al. Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1991;72(2):260-71.
25. Kling MA, Rubinow DR, Doran AR, Roy A, Davis CL, Calabrese JR, et al. Cerebrospinal fluid immunoreactive somatostatin concentrations in patients with Cushing's disease and major depression: relationship to indices of corticotropin releasing hormone and cortisol secretion. *Neuroendocrinology*. 1993;57(1):79-88.
26. Pitts AF, Samuelson SD, Meller WH, Bissette G, Nemeroff CB, Kathol RG. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biol Psychiatry*. 1995;38(5):330-5.
27. Geraciotti TD Jr., Loosen PT, Orth DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry*. 1997;42(3):165-74.
28. Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry*. 1991;158(1):59-63.
29. De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak S, Kling MA. Fluoxetine significantly reduces CSF CRH and AVP concentrations in patients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(4):656-7.
30. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV. 3^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
31. Gold PW, Gabry KE, Yasuda MR, Chrousos GP. Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002;31(1):37-62.
32. 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.

33. Magiakou MA, Mastorakos G, Webster E, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;816:42-56.
34. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Arch Womens Ment Health.* 2006;9(4):187-96.
35. Meltzer-Brody S, Strubele A, Dole N, Savitz D, Rubinow D, Thorp J. Elevated corticotropin releasing hormone (CRH) during pregnancy and risk of postpartum depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E40-7.
36. Scientific American. Disponível em:
<<https://www.scientificamerican.com/blog/post.cfm?id=a-blood-test-for-predicting-postpar-2009-02-02>>. Acesso em: 01 jul. 2011.
37. Revista Crescer. Disponível em:
<<http://revistacrescer.globo.com/Revista/Crescer/0,,EMI67269-10586,00.html>>. Acesso em: 01 jul.2011.
38. Rich-Edwards J, Hacker M, Gillman M. Premature Recommendation of corticotropin-releasing hormone as screen for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(8):917.
39. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1912-7.
40. Cox JL, Holden M, Zagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatr.* 1987;150(6):782-6.
41. Murray D, Cox JL. Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol.* 1990;8(2):99-107.
42. Cox J, Holden J. *Perinatal Mental Health. A guide to the Edinburgh Postnatal Depression Scale.* London: Gaskell; 2003.
43. Santos MF. *Depressão no pós-parto: validação da Escala de Edimburgo em puérperas brasileiras [Dissertação de Mestrado].* Brasília, DF: Universidade de Brasília; 1995. 114p.
44. Latendresse, G, Ruiz RJ. Bioassay research methodology: measuring CRH in pregnancy. *Biol Res Nurs.* 2008;10(1):54-62.

45. Petraglia F, Genazzani AD, Aguzzoli L, Gallinelli A, da Vita D, Caruso A, et al. Pulsatile fluctuations of plasma gonadotropin-releasing hormone and corticotropin-releasing factor levels in healthy pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(4):284-9.
46. Geraciotti TD Jr, Orth DN, Ekhaton NN, Blumenkopf B, Loosen PT. Serial cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in healthy and depressed humans. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1992;74(6):1325-30.
47. Sasaki A, Shinkawa O, Yoshinaga K. Placental corticotropin-releasing hormone may be a stimulator of maternal pituitary adrenocorticotropic hormone secretion in humans. *J Clin Invest.* 1998;84(6):1997-2001.
48. Boufidou F, Zervas I, Petropoulos G, Hasiakos D, Papadias K, Christodoulakos G, et al. Postpartum depression is associated with increased CSF and plasma cytokines. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(S2):S647.
49. Warren WB, Goland RS, Wardlaw SL, Stark RI, Fox HE, Conwell IM. Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in twin gestation. *J Perinat Med.* 1990;18(1):39-44.
50. Wolfe CD, Patel SP, Linton EA, Campbell EA, Anderson J, Dornhorst A, et al. Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(10):1003-6.
51. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1174-9.
52. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:136-49.
53. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):229-40.
54. Cox JL, Connor Y, Kendell RE. Prospective study of the psychiatric disorders of childbirth. *Br J Psychiatry.* 1982;140(2):111-7.
55. Hensaw C. Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6(Suppl 2):S33-42.
56. Cooper PJ, Murray L. Postnatal depression. *BMJ.* 1998;316(7148):1884-6.
57. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(1):37-40.

58. Pitt B. "Atypical" depression following childbirth. *Br J Psychiatry*. 1968;114(516):1325-35.
59. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, Milne K, Cordy NI. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol*. 1989;57(2):269-74.
60. Cantilino A, Zambaldi CF, Sougey EB, Rennó J Jr. Transtornos psiquiátricos no pós-parto. *Rev Psiq Clín*. 2010;37(6):278-84.
61. Melo EF Jr, Cecatti JG, Pacagnella RC, Leite DF, Vulcani DE, Makuch MY. The prevalence of perinatal depression and its associated factors in two different settings in Brazil. *J Affect Disord*. 2012;136(3):1204-8.
62. Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*. 1998;39(2):93-101.
63. Nott PN, Franklin M, Armitage C, Gelder MG. Hormonal changes and mood in the puerperium. *Br J Psychiatry*. 1976;128(4):379-83.
64. Organização Panamericana da Saúde – Organização Mundial da Saúde. Relatório sobre a saúde no mundo 2001: Saúde mental: nova concepção, nova esperança. [S.l.]; 2001.
65. National Health and Medical Research Council. Postnatal depression. A systematic review of published scientific literature to 1999. Canberra: Ampersand Editorial and Design; 2000.
66. Yonkers KA, Chantilis SJ. Recognition of depression in obstetric/gynecology practices. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2):632-38.
67. Stahl SM. Psicofarmacologia: Base neurocientífica e aplicações práticas. 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002.
68. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J psychiatry*. 2000;157(6):924-30.
69. Yonkers K, Steiner M. Depressão em mulheres. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2001.

APÊNDICE – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

Postpartum depression or depression recognized in the postpartum period? Reflections and findings in a Brazilian sample

Alberto Moreno Zaconeta,¹ Indara Ferreira Braz de Queiroz,² Angélica Amorim Amato,³ Lucília Domingues Casulari da Motta,⁴ Luiz Augusto Casulari⁵

¹ Master Degree in Health Sciences - University of Brasilia - Professor of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Brasilia

² Medical residency in Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Brasilia

³ PhD in Health Sciences - University of Brasilia - Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Brasilia

⁴ PhD in Endocrinology - University of Milan, Former Professor of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, University of Brasilia.

⁵ Ph.D in Endocrinology - University of Milan and Advisor of Post-Graduation Programs in Health Sciences and Medical Sciences, University of Brasilia

Corresponding author: Alberto Moreno Zaconeta. Área de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Universitário de Brasília. SGAN, Avenida L2 Norte, quadra 605, CEP 70.840-901, Brasília, DF. Phones: 5561-32457444; 5561-99760485. E-mail: azaconeta@gmail.com

Conflicts of interest. None.

ABSTRACT

AIM: To assess the prevalence of depressive symptoms in a sample of puerperal women in Brasília, Brazil, discriminating cases with the onset of symptoms in the postpartum period from those with symptoms already present during pregnancy. **METHODS:** This is a cross-sectional prospective study involving a convenience sample of women submitted to elective cesarean section on request. Depressive symptoms assessment was conducted using the Edinburgh Postnatal Depression Scale, with cutoff of at least 13, immediately before the cesarean section and at four to eight weeks after childbirth. Fisher's exact test, chi-square test and t student test were used to determine the difference between groups of women with and without depressive symptoms. Differences were considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS: One hundred and eleven women were included, but there were four losses because they did not complete the second assessment. In the sample of 107 women, eleven (10.3%) showed significant depressive symptoms during pregnancy and twelve (11.2%) in the postpartum period. Among the twelve women with postpartum symptoms, six already had symptoms during pregnancy and thus 5.6% of the sample assessed in the present study had the onset of depressive symptoms during the postpartum period. Age, parity and educational level were not different between women with and without depressive symptoms. With respect to marital status, being single was associated with an increased risk of having depressive symptoms ($p = 0.02$).

CONCLUSION: Women with depressive symptoms detected in the postpartum period represent a heterogeneous group, in which symptoms may have begun before pregnancy, during pregnancy or after childbirth. When the focus of interest is depression disorder with postpartum onset, the inclusion of women with symptoms before childbirth might result in a bias, overestimating the prevalence of postpartum depression and possibly grouping distinct disorders under the same denomination. To our knowledge, this is the first Brazilian study to assess the prevalence of depressive symptoms with onset in the postpartum period, which in this sample was 5.6%.

Keywords: Postpartum depression, antenatal depression, incidence, Edinburgh Postnatal Depression Scale, puerperal disorder.

INTRODUCTION

Postpartum depression can be defined as any depressive episode affecting women during the months following childbirth¹. The possibility that this disorder be different from depression that occurs in other stages of life was suggested by Pitt in 1968, who called it "atypical depression following childbirth"². In this study, women were assessed at two times, in the seventh month of pregnancy and again 6-8 weeks after childbirth, and only those who developed the condition after childbirth were regarded as having postpartum depression².

Ten years later, the term "postpartum depression" began to appear increasingly in scientific publications, and became common not only in scientific environment, but also in the public domain. The first studies focused on women whose disorder began after childbirth. In recent publications however, the term lost its specificity and today it is common use "postpartum depression" to designate all depressive disorder detected in the postpartum period, without any reference to its exact time of onset, and there is no consensus on what is actually called postpartum depression³.

The consequences of this change may be relevant because there are some peculiarities in depression arising in the postpartum period such as high probability of comorbidity with anxiety symptoms and obsessive-compulsive disorder, lower incidence of suicide and longer treatment response, requiring pharmacological management¹.

In the field of scientific research, it is also important to clearly distinguish between depression that emerges after childbirth and that not related to childbirth, because if the depression that begins after childbirth is a specific entity and the objective is to evaluate its etiology, pathophysiology, and triggering factors, the inclusion of patients with pre-existing depression will confound the results, which may lead to misinterpretation.

There is evidence that some women may be more sensitive to hormonal changes after childbirth, in which the sharp decline of hormones following placental expulsion causes mood destabilization and depressive symptoms⁴⁻⁶. Hormones that are probably involved in these changes are estrogen⁴, progesterone⁴, corticotropin releasing hormone (CRH)^{5,7-9}, and cortisol^{5,8}. Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations are lower in women with postpartum depression than in normal mothers¹⁰. Thus, if studies included women who were already depressed before childbirth, it is likely that the results show biases that compromise their correct interpretation.

In a recent review of Brazilian studies¹ examining the prevalence of postpartum depression, it was found that only one of them investigated depressive symptoms before and after childbirth¹¹, unlike the other studies¹²⁻²¹. This might explain the wide range of prevalence estimates reported, from 7.2%²⁰ to 43%¹¹.

The aim of this study was to determine the prevalence of depressive symptoms in a sample of puerperal women in Brasília, Federal District, Brazil, discriminating cases with the onset of symptoms in the postpartum period from those with symptoms already present during pregnancy.

METHODS

This is a prospective cohort study conducted in two private hospitals in Brasilia, Federal District, Brazil, between January and April 2011. The convenience sample consisted of women submitted to elective cesarean section on demand, enrolled in a study aimed at evaluating the correlation between hormone concentrations in cerebrospinal fluid and postpartum depression, which is nearing completion.

Inclusion criteria were single pregnancy between 37 and 42 weeks, spontaneous option for elective caesarean section and agreement to participate in the study. Exclusion criteria were labor, hypertensive disorders, diabetes mellitus, premature rupture of membranes and diagnosis of fetal pathology or malformation.

The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)²² was selected as the screening tool of depressive symptoms because it is validated for use both during pregnancy and in the postpartum period²³. It is a self-report test consisting of ten statements, each with four possible answers with scores ranging from zero (no symptom) to three (severe symptoms). Therefore, a final score ranging from zero to thirty points is obtained, using cutoff of at least 12 as indicative of risk for depression. Cutoff points higher or lower increase or decrease the specificity, respectively. A Portuguese version of the EPDS was used, which has been previously validated for Brazilian puerperal women²⁴, with a cutoff of 13 points or more considered indicative of depression. The EPDS was applied at the hospital, moments before the cesarean section, and again with the patient at home, four to eight weeks after childbirth.

Recording and analysis were performed on Excel for Mac version 2011. Statistical calculations were performed using the SPSS software v.19. For categorical variables, analysis of frequency and percentage were used and for quantitative variables, means and standard deviations were calculated. Fisher's exact test, chi-square test and t student test were used, considering $p < 0.05$ as significance level.

All pregnant women signed the informed consent form. The study was approved by the Ethics Committee of the Catholic University of Brasilia (process number: CEP / UCB 169/2008).

RESULTS

One hundred and eleven women completed the EPDS prior to cesarean section. There was a loss of four patients who did not complete the second assessment, in the postpartum period: three because they moved to another city and one because she declined to participate. Thus, the final sample consisted of 107 women.

The table shows the characteristics of the sample, including depression prevalence, age, educational level, parity and marital status, and the analysis of these demographic data according to the following groups: (i) women with no depressive symptoms, (ii) women with depression onset before childbirth and persisting in the postpartum period, (iii) women with depression only before childbirth or (iv) only after childbirth.

Table. Prevalence of depression and comparison of demographic variables among women with no depressive symptoms, with depression started before and persisting in the postpartum period and depression only before childbirth or only after childbirth

Variables	Total sample n = 107	No depression symptoms before and after childbirth (n = 90)	Presence of depression symptoms before and after childbirth (n = 6)	Presence of depression symptoms only before childbirth (n = 5)	Presence of depression symptoms only after childbirth (n = 6)
Depressive symptoms (%)	15.8	0	5.6	4.7	5.6
Age (years; mean \pm SD)	31.6 \pm 5.1	31.6 \pm 5.3	31.8 \pm 3.4	32.2 \pm 4.1	31.3 \pm 5.1
Educational level – n (%)					
Incomplete high school	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (16.6)	0	0
Complete high school	13 (12.1)	12 (13.3)	0	0	1 (16.6)
Incomplete college	10 (9.3)	9 (10)	1 (16.6)	0	0
Complete college	57 (53.2)	46 (51.1)	4 (66.7)	3 (60)	4 (66.7)
Post-graduation	25 (23.3)	22 (24.4)	0	2 (40)	1 (16.6)
Parity – n (%)					
Nulliparous	60 (56)	53 (58.9)	2 (33.3)	2 (40)	3 (50)
1 or more	47 (44)	37 (41.1)	4 (66.7)	3 (60)	3 (50)
Marital status – n (%)					
Married or in <i>common-law</i> <i>marriage</i>	93 (86.9)	81 (90.0) [*]	2 (33.3) [†]	4 (80)	6 (100)
Single	14 (13.1)	9(10.0)	4 (66.7)	1 (20)	0

Of the 107 women, 17 (15,8%) had depressive symptoms at some point. Eleven (10.3%) showed significant depressive symptoms during pregnancy and twelve (11.2%) in the postpartum period. The distribution was six (5.6%) women with depression before and after childbirth, five (4.7%) with depression before childbirth and six (5.6%) only after childbirth. The latter group would compose the actual prevalence of postpartum depression (Table).

The distribution of women by age group was 9 (8.4%) with less than 25 years, 73 (68.2%) aged between 25 and 35 years and 25 (23.3%) over 36 years. The table shows no statistical difference between the ages of women without depression with those who had depression at some time throughout the study period ($p = 0.98$, $p = 0.84$ and $p = 0.76$).

Regarding the educational level, most had completed a university degree (53.2%) and in addition to those who had also a postgraduate degree (23.3%), the sample comprised 82 women (76.7%) with high educational levels. There was no significant difference in the presence ($n = 17$) or absence ($n = 90$) of depression in women with higher education levels than in those without higher education ($p = 0.75$). In addition, there was no difference in the educational level when comparing the group without depression to the ones with depression before and after ($p = 0.63$), only before ($p = 0.55$) and only after childbirth ($p = 0.33$) (Table).

Most pregnant women were nulliparous (56%). There was no significant difference between women who had no children and those who already had children for the presence or absence of depression ($p = 0.17$), and no statistically significant difference in relation to parity if there was depression before and after ($p = 0.39$), only before ($p = 0.64$) and only after childbirth ($p = 0.69$) (Table).

There was predominance of married women or those in *common-law marriage* (86.9%) compared to unmarried (13.1%) women. The latter group had a higher frequency of depression as compared to married women ($p = 0.002$), and this was more significant in those who had depression before and after childbirth ($p = 0.002$). However, there was no significant difference between single and married women with respect to the frequency of depression only before ($p = 0.43$) and after childbirth ($p = 0.54$) (Table).

DISCUSSION

The concept of postpartum depression – which initially referred to a well-defined group of women who develop depression when exposed to biological and social changes following childbirth – was expanded to include those with antenatal depression or depression with onset during pregnancy that extends to the puerperium³, and this bias may influence the results of its prevalence estimates as shown by data presented here.

To our knowledge, this is the first Brazilian study to determine the prevalence of depression that begins after childbirth, which was 5.6%. On the other hand, if one considers the presence of depression at some point, regardless of the time of its onset, its prevalence would have been of 15.8 in the present sample.

As far as we know, there are two Brazilian studies that have applied the same tool (EPDS) before and after childbirth. The first was composed of a small sample of 29 pregnant women and calculated the cumulative incidence of depression over six months, but did not exclude the eleven patients who were depressed during pregnancy from the calculation of postpartum depression prevalence rates. In addition, it used a cutoff of 12 or greater, unlike cutoff 13 used in this study. These two differences may explain the high prevalence (43%) of postpartum depression found in this study¹¹.

The second study was recently published²⁵ and evaluated the prevalence of depression early in the third trimester of pregnancy and four to six weeks after childbirth in 600 Brazilian women. This study found a depression rates of 24% during pregnancy and 11% after childbirth. Similarly, the calculation postpartum depression rates did not exclude women who were already depressed during pregnancy. It is noteworthy that the authors point out that depression during pregnancy has high sensitivity (75%) and specificity (81%) to predict the occurrence of depression in the postpartum period²⁵. One might then speculate whether some of these women in fact have the same disorder detected in two different periods and hence given different denominations. Since the prevalence of depression recognized in the postpartum period in this large study was very close to what we found (11%), we believe that a *post-hoc* analysis of the results, excluding those with depression during pregnancy, would be an important contribution to know the true prevalence of depression with postpartum onset in Brazil.

The other studies using EPDS to assess the presence of depression among puerperal women in Brazil did not assess symptoms during pregnancy period and used cutoff levels of 11 or greater^{14,15,18,21} or of 12 or greater^{12,19}. These studies reported a higher prevalence of depression after childbirth when compared to the prevalence of 5.6% found in the current study: 13%¹², 21%^{15,19}, 24.3%²¹, 37%¹⁴ and 39%¹⁸. As expected, the lower the cutoff point used, the higher was the rate of depression identified by scale.¹

Other Brazilian studies used either the Beck depression scale¹³, with prevalence of 16% of postpartum depression, the Hamilton depression scale¹⁶, with prevalence of 19%, the PDSS (Postpartum Depression Screening Scale)¹⁷, with prevalence of 16%, or the SCID-1 (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)²⁰, with prevalence of 7.2%. However, these studies have also not excluded women with depression before childbirth, which may explain, at least in part, the higher frequency of postpartum depression which was found when compared to this study.

We found that depression with postpartum onset represents half of the recognized cases of depression in the postpartum period. This result is similar to the study of Gotlib *et al.*²⁶, which involved 295 women. Among twenty women diagnosed with depression around the fourth week postpartum, ten already had significant symptoms during pregnancy. These authors have warned about misinterpretation of data from studies that did not distinguish between cases of depression that emerged after childbirth from those that called "a simple continuation of antepartum depression"²⁶. This is because antenatal depression is associated with a number of socio-demographic factors - younger age, lower educational level and higher number of children - which do not affect the occurrence of postpartum depression²⁶. No relationship between age, educational level and number of children and postpartum depression was observed in the present study.

This study clearly showed that some cases of postpartum depression are preceded by antenatal depression. A similar result was also seen in a longitudinal study of 8323 women using EPDS with cutoff of 13²⁷. The authors found a 9% prevalence of depression in the eighth week after childbirth. However, by excluding women already depressed during pregnancy, the prevalence decreased to 4.6%, showing, similarly to our study, that about half the cases of depression recognized in the postpartum period have an antenatal origin. This study also showed that prepartum anxiety occurs frequently and may overlap depression and increase the possibility of postpartum depression²⁷. This may explain why single women had higher percentage of depression before and after childbirth ($p = 0.002$) compared to married women or those in common-law marriage. It is expected that the single mother has a greater rates of depression before and after childbirth. In a study that evaluated 1584 women and used a EPDS cutoff of 12, depression was found in 7.7% of women during pregnancy and in 6.8% in the postpartum period²⁸. In this study, 75% of cases of depression detected in the postpartum period already existed during pregnancy.

Using another diagnostic tool (Revised Clinical Interview Schedule) in 359 women, depressive symptoms were found in 19.6% in the postpartum period, but only 9.4% of the total sample had symptoms that began after childbirth²⁹. Again, the proportion of cases with onset in the postpartum period represents about half of identified cases.

A longitudinal study that followed more than one thousand women found depressive symptoms in 1.7% of women in the eighth month of pregnancy and in 3.2% in the first month postpartum³⁰. When analyzing a group of thirteen patients whose symptoms began after childbirth, it was found that four (31%) had history of depression not related to pregnancy and childbirth and were actually having a recurrence. This possibility is widely disregarded in other studies, which shows even more clearly the heterogeneity of the group receiving the diagnosis of postpartum depression.

These concerns may also have implications to research involving correlation of hormonal changes after childbirth and postpartum depression. In particular, three studies associated the plasma CRH concentration during pregnancy and the presence of depressive symptoms during pregnancy and postpartum, with conflicting results⁷⁻⁹. Although these studies were based on the premise that the drop in CRH after placenta expulsion would have triggered PPD, they did not exclude patients already depressed during pregnancy from the sample. It is possible that if this analysis was conducted only for women with postpartum depression, there would be more reliable results on the effect of CRH on the onset of postpartum depressive symptoms.

The present study has some limitations. The sample size and the fact that the sample was collected from private hospitals favored the selection of a group with high social and educational levels, which prevents the results to be generalized to the entire community. The prevalence of depression may also have been overestimated, since a self-report instrument was used instead of a structured interview, which is an instrument considered the gold standard for diagnosing depression¹. Finally, although the patients were instructed to report their symptoms in the last seven days and not only on the day of the interview, the time of the EPDS application during pregnancy, just before childbirth, may not have been appropriate.

In conclusion, women with depressive symptoms detected in the postpartum period represent a heterogeneous group, in which symptoms may have begun before pregnancy, during pregnancy or after childbirth. When the focus of interest is depression disorder with postpartum onset, the inclusion of women with symptoms before childbirth might result in a bias, overestimating the prevalence of postpartum depression and possibly grouping distinct disorders under the same denomination.

REFERENCES

1. Cantilino A, Zambaldi CF, Sougey EB, Rennó J Jr. Transtornos psiquiátricos no pós-parto. *Rev Psiq Clín.* 2010; 37(6):278-84.
2. Pitt B. "Atypical" depression following childbirth. *Br J Psychiatry.* 1968;114(516):1325-35.
3. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(1):37-40.
4. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):924-30.
5. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1912-7.

6. Payne JL, Palmer JT, Joffe H. A reproductive subtype of depression: conceptualizing models and moving toward etiology. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(2):72-86
7. Rich-Edwards JW, Mohllajee K, Kleinman K, Hacker MR, Majzoub J, Wright RJ, et al. Elevated midpregnancy corticotropin-releasing hormone is associated with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5):1946-51.
8. Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(2):162-9.
9. Meltzer-Brody S, Stuebe A, Dole N, Savitz D, Rubinow D, Thorp J. Elevated corticotropin releasing hormone (CRH) during pregnancy and risk of postpartum depression (PPD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E40-7.
10. Gazal M, Motta LS, Wiener CD, Fernandes JC, Quevedo LA, Jansen K, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Post-Partum Depressive Mothers. *Neurochem Res*. 2011 Nov 20. [Epub ahead of print]
11. Da-Silva VA, Moraes-Santos AR, Carvalho MS, Martins ML, Teixeira NA. Prenatal and postnatal depression among low income Brazilian women. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(6):799-804.
12. Santos MFS, Martins FC, Pasquali L. Escalas de autoavaliação de depressão pós-parto: estudo no Brasil. *Rev Psiquiatr Clín*. 1999;26(2):32-40.
13. Faisal-Cury A, Tedesco JJ, Kahhale S, Menezes PR, Zugaib M. Postpartum depression: in relation to life events and patterns of coping. *Arch Womens Ment Health*. 2004;7(2):123-31.
14. Cruz EBS, Simões GL, Faisal-Cury A. Rastreamento da depressão pós-parto em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):181-8.
15. Correia ALV. Prevalência e fatores de risco associados à depressão pós-parto em um serviço de referência na cidade de João Pessoa, Paraíba [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); 2006.
16. Moraes IG, Pinheiro RT, Silva RA, Horta BL, Sousa PL, Faria AD. Prevalência de depressão pós-parto e fatores associados. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(1):65-70.
17. Cantilino A, Carvalho JA, Maia A, Albuquerque A, Cantilino G, Sougey EB. Translation, validation and cultural aspects of postpartum depression screening scale in Brazilian Portuguese. *Transcult Psychiatry*. 2007;44(4):672-85.
18. Ruschi GEC, Sun SY, Mattar R, Chambó Filho A, Zandonade E, Lima VJ. Aspectos epidemiológicos da depressão pós-parto em amostra brasileira. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2007;29(3):274-80.
19. Tannous L, Gigante LP, Fuchs SC, Busnello ED. Postnatal depression in Southern Brazil: prevalence and its demographic and socioeconomic determinants. *BMC Psychiatry*. 2008;8:1.
20. Cantilino A. Depressão pós-parto: prevalência, pensamentos disfuncionais e comorbidade com transtornos ansiosos [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
21. Lobato G, Moraes CL, Dias AS, Reichenheim ME. Postpartum depression according to time frames and sub-groups: a survey in primary health care settings in Rio de Janeiro, Brazil. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(3):187-93.

22. Cox JL, Holden M, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatr.* 1987;150:782-6.
23. Murray D, Cox JL. Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol.* 1990;8(2):99-107.
24. Santos MF. Depressão no pós-parto: validação da Escala de Edimburgo em puérperas brasileiras [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 1995.
25. Melo EF Jr, Cecatti JG, Pacagnella RC, Leite DF, Vulcani DE, Makuch MY. The prevalence of perinatal depression and its associated factors in two different settings in Brazil. *J Affect Disord.* 2011 Dec 12. [Epub ahead of print]
26. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, Milne K, Cordy NI. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol.* 1989;57(2):269-74.
27. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V; ALSPAC Study Team. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord.* 2004;80(1):65-73.
28. Kim JJ, Gordon TE, La Porte LM, Adams M, Kuendig JM, Silver RK. The utility of maternal depression screening in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):509.e1-509.e.5.
29. Chandran M, Tharyan P, Muliylil J, Abraham S. Post-partum depression in a cohort of women from a rural area of Tamil Nadu, India. Incidence and risk factors. *Br J Psychiatry.* 2002;181(6):499-504.
30. Banti S, Mauri M, Oppo A, Borri C, Rambelli C, Ramacciotti D, et al. From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the Perinatal Depression-Research & Screening Unit study. *Compr Psychiatry.* 2011;52(4):343-51.

ANEXO 1 – AUTORIZAÇÃO DOS AUTORES PARA REPRODUZIR O GRÁFICO DOS ESTUDOS QUE RELACIONARAM A CONCENTRAÇÃO DE CRH NO LCR COM A DEPRESSÃO FORA DA GESTAÇÃO

Dear Prof. Arborelius:

I am writing a PhD thesis correlating the concentration of Corticotropin-Releasing Hormone in the CSF with depressive symptoms before and after childbirth.

I write to ask for permission to reproduce Figure 2 of your interesting paper titled: " The rol of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders" * , which shows the studies that correlate depression with CSF CRH.

Waiting for reply, I greet warmly.

Thank you.

* Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The rol of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999;160(1):1-12

Prof. MSc. Alberto M Zaconeta

Área de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília – Brasil

Dear Prof. Zaconeta,

You have my permission to use the requested figure from our paper. However, you need to get an approval also from Prof. Nemeroff at Emory University as well as from the journal.

With best regards,

Lotta Arborelius

Department of Physiology and Pharmacology,
Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden

Prof. Zaconeta

You certainly have my permission. You need to ask permission from the journal, letting them know that you have my permission. I would be very interested in learning of your results. Once you have presented them at a meeting (or before if you are comfortable with sharing) or once in press, please share them with me.

Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D.

Leonard M. Miller Professor and Chairman

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences

Leonard M. Miller School of Medicine

University of Miami

ANEXO 2 – VERSÃO DA EPDS UTILIZADA NO PRESENTE ESTUDO

1. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas:

- (0) Como eu sempre fiz.
- (1) Não tanto quanto antes.
- (2) Sem dúvida menos que antes.
- (3) De jeito nenhum.

2. Eu sinto prazer quando penso no que está por acontecer no meu dia-a-dia:

- (0) Como sempre senti.
- (1) Talvez menos do que antes.
- (2) Com certeza menos.
- (3) De jeito nenhum.

3. Eu tenho me culpado sem necessidade quando as coisas saem erradas:

- (3) Sim, na maioria das vezes.
- (2) Sim, algumas vezes.
- (1) Não muitas vezes.
- (0) Não, nenhuma vez.

4. Eu tenho me sentido ansiosa ou preocupada sem uma boa razão:

- (0) Não, de maneira alguma.
- (1) Pouquíssimas vezes.
- (2) Sim, algumas vezes.
- (3) Sim, muitas vezes.

5. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo:

- (3) Sim, muitas vezes.
- (2) Sim, algumas vezes.
- (1) Não muitas vezes.
- (0) Não, nenhuma vez.

6. Eu tenho me sentido esmagada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia:

- (3) Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles.
- (2) Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes.
- (1) Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles.
- (0) Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.

7. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir:

- (3) Sim, na maioria das vezes.
- (2) Sim, algumas vezes.
- (1) Não muitas vezes.
- (0) Não, nenhuma vez.

8. Eu tenho me sentido triste ou arrasada:

- (3) Sim, na maioria das vezes.
- (2) Sim, muitas vezes.
- (1) Não muitas vezes.
- (0) Não, de jeito nenhum.

9. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho chorado:

- (3) Sim, quase todo o tempo.
- (2) Sim, muitas vezes.
- (1) De vez em quando
- (0) Não, nenhuma vez.

10. A idéia de fazer mal a mim mesma passou por minha cabeça:

- (3) Sim, muitas vezes, ultimamente.
- (2) Algumas vezes nos últimos dias.
- (1) Pouquíssimas vezes, ultimamente.
- (0) Nenhuma vez.

OBSERVAÇÃO: No exemplar entregue à paciente não consta a pontuação, colocada aqui para mostrar o valor de cada resposta.

**ANEXO 3 – NOTA ENTREGUE JUNTO COM A EPDS DEIXADA NO DOMICÍLIO DAS
PACIENTES APÓS O PARTO**

Distinta senhora:

Estamos dando continuidade ao nosso estudo sobre depressão pós-parto, no qual a senhora consentiu em participar no dia em que realizou a cesárea.

Para concluir sua participação, deve preencher o questionário anexo (demora de três a cinco minutos), sem a ajuda de terceiros.

Faremos contato telefônico para saber o momento em que poderemos recolhê-lo, sem interferir na sua rotina diária (se preferir, pode deixá-lo com o porteiro ou outra pessoa).

Caso o teste indique risco de depressão, informaremos ao seu médico assistente.

Obrigado por ter participado da pesquisa.

Prof. Alberto M Zaconeta

Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília

ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PREENCHIDO PELO GRUPO DE VOLUNTÁRIAS GESTANTES

Confeccionado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, específico para pesquisas científicas com seres humanos.

Título: Correlação entre concentração de Hormônio Liberador de Corticotropina no líquido cefalorraquidiano e depressão perinatal.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alberto Moreno Zaconeta.

O presente estudo, ao qual você está sendo convidada a participar, pretende determinar se a quantidade de um hormônio presente no líquido cefalorraquidiano no momento do parto tem correlação com a ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação e após o parto. Caso você consinta em participar, será aproveitado o procedimento de punção da anestesia para colher 1ml de líquido cefalorraquidiano, que será encaminhado para análise laboratorial. Antes do parto e após trinta ou quarenta dias do nascimento do bebê, você será convidada a preencher um teste de dez itens, com duração aproximada de cinco minutos, para rastreamento de sintomas depressivos. Caso o teste seja positivo, lhe outorgaremos um encaminhamento para acompanhamento psicológico. O presente estudo não gera desconforto ou riscos adicionais aos inerentes à raque anestesia. Como o fato de responder a um questionário pode ser desconfortável ou inconveniente tendo que cuidar de um recém-nascido, a aplicação do teste só será realizada após contato telefônico prévio onde você especifique o dia, hora e local da sua conveniência. O estudo em questão tem interesse meramente científico, e todos os dados obtidos serão mantidos em absoluto sigilo.

Eu, _____, concordo em participar do estudo;

- Fui informada e entendi claramente que o estudo pretende determinar se existe correlação entre a presença de um hormônio no líquido cefalorraquidiano e a ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação e após o parto.
- Conforme fui informado, a pesquisa irá utilizar 1ml de líquido cefalorraquidiano colhido no momento da punção para anestesia. Fui informado também que após trinta a quarenta dias serei contatada para preencher um questionário de 10 itens, com duração aproximada de 5 minutos, em local e hora por mim determinados, garantindo sempre meu bem-estar e privacidade.
- Segundo orientações recebidas o presente estudo tem como benefícios o rastreamento para depressão pós-parto, assim como a oferta de acompanhamento psicológico às pessoas afetadas.
- Minha identidade e privacidade serão preservadas e não sou obrigada a participar, podendo interromper minha colaboração como voluntário(a) a qualquer momento sem nenhuma penalização ou perda de benefícios;
- Fui informado de que serei esclarecida diante qualquer dúvida antes, durante e depois da execução do projeto e que minha participação não me traz nenhum tipo de risco moral, social, físico e/ou psicológico;
- O fato de estar participando da pesquisa, não me submete a nenhum desconforto, preconceito, discriminação ou desigualdade social;
- Fui devidamente informado (a) de que os dados colhidos nesta pesquisa serão apenas utilizados para fins de pesquisa;
- Fui informado de que não serei remunerado pela minha participação, assim como não haverá qualquer forma de ressarcimento;
- Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto e outros;
- Estando inteiramente ciente e de acordo com as condições gerais da pesquisa especificadas acima, submeto-me a colaborar para a realização da coleta de dados;
- Assino este documento em duas vias de igual teor, sendo que uma ficará comigo e a outra será guardada pelos pesquisadores.

Brasília, ____ de _____ de 2011.

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PREENCHIDO PELO GRUPO DE VOLUNTÁRIAS NÃO GESTANTES

Confeccionado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Título: Pesquisa de marcadores biológicos no líquido cefalorraquidiano e depressão perinatal.
Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alberto Moreno Zaconeta.

Encontra-se em andamento um estudo que pretende determinar se a quantidade de um marcador presente no líquido cefalorraquidiano no momento do parto tem correlação com a ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação e após o parto.

Para que os resultados sejam melhor compreendidos é preciso também fazer uma comparação com o liquor de mulheres não grávidas, motivo pelo qual você está sendo convidada a participar.

Caso você aceite, será aproveitado o procedimento de punção da anestesia para colher 2ml de líquido cefalorraquidiano, que serão encaminhados para análise laboratorial.

O estudo em questão tem interesse meramente científico, e todos os dados obtidos serão mantidos em absoluto sigilo.

Eu, _____, concordo em participar do estudo;

- Fui informada e entendi claramente que participarei como controle de um estudo que pretende determinar a correlação entre a presença de marcador no líquido cefalorraquidiano e a ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação e após o parto.
- Conforme fui informada, a pesquisa irá utilizar 2ml de líquido cefalorraquidiano colhido no momento da punção para anestesia.
- Minha identidade e privacidade serão preservadas e não sou obrigada a participar, podendo interromper minha colaboração como voluntária a qualquer momento sem nenhuma penalização ou perda de benefícios;
- Fui informada de que serei esclarecida diante qualquer dúvida antes, durante e depois da execução do projeto e que minha participação não me traz nenhum tipo de risco moral, social, físico e/ou psicológico;
- O fato de estar participando da pesquisa, não me submete a nenhum desconforto, preconceito, discriminação ou desigualdade social;
- Fui devidamente informada de que os dados colhidos nesta pesquisa serão apenas utilizados para fins de pesquisa;
- Fui informada de que não serei remunerada pela minha participação, assim como não haverá qualquer forma de ressarcimento;
- Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto e outros;
- Estando inteiramente ciente e de acordo com as condições gerais da pesquisa especificadas acima, submeto-me a colaborar para a realização da coleta de dados;
- Assino este documento em duas vias de igual teor, sendo que uma ficará comigo e a outra será guardada pelos pesquisadores.

Brasília, ____ de _____ de 2011.

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

ANEXO 6 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA - CEP

Brasília, 12 de dezembro de 2008.

Ofício CEP/UCB nº 180/2008

Prezado senhor,

Informamos que o projeto “Depressão pós-parto: estudo de marcadores no líquido cefalorraquidiano,” foi aprovado por este CEP em sua 80ª Reunião, realizada em 05 de dezembro do corrente ano. No prazo de 1 (um) ano deverá ser enviado a este CEP um relatório sucinto sobre o andamento da presente pesquisa.

Informamos que para efeito de publicação, o presente projeto encontra-se registrado sob o N°. CEP/UCB 169/2008.

Foram aprovados os seguintes documentos:

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
2. Orçamento e declarações do estudo;
3. Currículo do Investigador Principal e equipe;
4. Declaração para uso de material biológico e dados obtidos;
5. Declaração de infra-estrutura da instituição;

Esperando poder servi-lo em outra ocasião, apresentamos nossos votos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Prof. Robert Lassance, MSc.
Coordenador

Comitê de Ética em Pesquisa – UCB

Ilmo Sr.
Alberto Carlos Moreno Zacometa.
Brasília – DF
NESTA