

ANA CARLA MONTENEGRO

CORTISOL SALIVAR E DEPRESSÃO PÓS-PARTO

RECIFE, 2012

ANA CARLA MONTENEGRO

CORTISOL SALIVAR E DEPRESSÃO PÓS-PARTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco para fins de obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Everton Botelho Sougey

RECIFE, 2012

Catálogo na fonte
Bibliotecária Giseani Bezerra, CRB4-1738

M772c Montenegro, Ana Carla.
Cortisol salivar e depressão pós-parto / Ana Carla Montenegro. –
Recife: O autor, 2012.
100 folhas : il. ; 30 cm.

Orientador: Everton Botelho Sougey.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2012.
Inclui bibliografia e anexos.

1. Hidrocortisona. 2. Depressão pós-parto. 3. Ansiedade. I. Sougey,
Everton Botelho (Orientador). II. Título.

616.89 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-140)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA
DOUTORANDA ANA CARLA PERES MONTENEGRO**

No dia 15 de fevereiro de 2012, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Elias Ferreira de Melo Junior, Doutor Professor do Departamento Materno Infantil do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; Luiz Cláudio Arraes de Alencar, Doutor Professor da Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ da Universidade de Pernambuco/UPE; João Ricardo Mendes de Oliveira, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Kátia Cristina Lima de Petribú, Doutora Professora do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Pernambuco/UPE e Everton Botelho Sougey, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda, ANA CARLA PERES MONTENEGRO sobre a sua Tese intitulada **“CORTISOL SALIVAR E DEPRESSÃO PÓS-PARTO”** orientada pelo professor Dr. Everton Botelho Sougey. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Elias Ferreira de Melo Junior	-----
Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar	-----
Prof.Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira	-----
Profª. Drª. Kátia Cristina Lima de Petribú	-----
Prof. Dr. Everton Botelho Sougey	-----

Prof. Dr. Elias Ferreira de Melo Junior

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Profª. Drª. Kátia Cristina Lima de Petribú

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey
Presidente da Banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Dr Everton Botelho, pela confiança depositada para a condução desta tese.

À colega Carla Zambaldi pelo fundamental apoio e incentivo para o término desta tese, além do modelo de exemplo como pesquisadora e coordenadora.

Ao meu amigo Amaury Cantilino por todo apoio e credibilidade imparcial, sem eles esta tese não seria concluída.

Ao meu amado Gilson Leite Júnior pela dedicação na elaboração desta tese, e principalmente por sua compreensão e apoio.

A minha família, pai, mãe, irmã e cunhado por todo apoio incondicional.

A todas as mães que participaram desta pesquisa pela confiança em compartilhar seus sentimentos.

"A coisa mais indispensável a um homem é reconhecer o uso que deve fazer do seu próprio conhecimento."

Platão

RESUMO

A associação de alterações do eixo neuroendócrino (hipotalâmico-pituitário-adrenal) com transtornos psiquiátricos é conhecida, entretanto há poucos relatos na literatura a respeito das mudanças no eixo HPA no período puerperal e depressão pós-parto. O puerpério é caracterizado pelo aumento na vulnerabilidade de transtornos psiquiátricos (depressão e transtornos de ansiedade), entretanto, não se sabe exatamente qual a participação das variações hormonais neuroendócrinas, e como se comportam estes hormônios na depressão pós-parto. Estima-se que a depressão pós-parto (DPP) afete entre 10-15% das mulheres no puerpério. A DPP é muitas vezes associada com intenso sofrimento emocional e pode representar consequência negativa para mãe e recém nascido. Há inúmeros fatores de risco para DPP, entre eles, destacam-se história pessoal e familiar de transtornos psiquiátricos, fatores socioeconômicos, relação familiar conturbada e também fatores relacionados com o parto, puerpério precoce, fatores biológicos, genéticos e hormonais. A gestação humana influencia de forma importante o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). O cortisol parece ser um bom marcador biológico da atividade do HPA. As mudanças que ocorrem na gestação e no puerpério alteram os parâmetros utilizados pelas técnicas laboratoriais que medem o cortisol. A persistência da globulina carreadora de cortisol (GCG) no pós-parto altera a medida do cortisol plasmático. A utilização do cortisol salivar para avaliação do eixo HPA tem sido muito estudada, com sensibilidade e especificidades semelhantes aos dos métodos usuais. O presente estudo teve por objetivo avaliar a relação do cortisol salivar com os transtornos psiquiátricos no puerpério. O estudo selecionou mulheres no pós-parto durante a consulta pós-natal de rotina do hospital Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), entre duas e 36 semanas de pós-parto. Foram aplicados dois questionários, um com as características sócio-demográficas e o SCID –I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders*). O estudo avaliou 66 mulheres, 33 apresentaram critérios para depressão pós-parto (DPP) e 33 não apresentaram sintomas de DPP. A média de idade da amostra foi de 26,24 anos \pm 6,57 (range 17-41 anos), A média de pós-parto foi de 97,53 dias \pm 50,11. Trinta e quatro mulheres (51,52%) tiveram parto cesariano, 23 (34,85%) apresentaram alguma complicação durante a gravidez (diabetes mellitus, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, ameaça de abortamento), 48 (72,73%) mulheres eram casadas ou moravam com o companheiro, 50 (75,76%) mulheres não trabalhavam. História pessoal de transtorno psiquiátrico estava presente em 11 (16,67%) mulheres. A média do cortisol salivar nas puerperas com DPP foi de 166,7 \pm 109,5 e das sem DPP foi de 199,6 \pm 141,3, $p=0,22$. O estudo conclui que não houve diferença entre os valores do cortisol entre mulheres que apresentaram DPP quando comparadas com as que não apresentaram. Transtorno psiquiátrico prévio a gestação esteve mais associado com DPP.

PALAVRAS CHAVE: cortisol, depressão pós-parto, ansiedade.

ABSTRACT

The association of the neuroendocrine axis (hypothalamic-pituitary-adrenal) with psychiatric disorders is known, however there are few reports in the literature regarding the changes in the HPA axis in the puerperium and postnatal depression. The postpartum period is characterized by increased vulnerability to psychiatric disorders (depression and anxiety disorders), however, is not known exactly what is the involvement of neuroendocrine hormonal changes, and how these hormones behave in postpartum depression. It is estimated that postpartum depression (PPD) affects between 10-15% of postpartum women. PPD is often associated with intense emotional pain and may represent negative consequences for mother and baby. There are numerous risk factors for PPD, among which stand out personal and family history of psychiatric disorders, socioeconomic factors, troubled family relationships and also factors related to childbirth, postpartum onset, biological, genetic and hormonal factors. Furthermore, the human pregnancy significantly influences the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA). Cortisol appears to be a good biomarker of HPA activity. The changes that occur during pregnancy and postpartum change the parameters used by the laboratory techniques that measure cortisol. The persistence of the GCG in the postpartum changes the measurement of plasma cortisol. The use of salivary cortisol to assess the HPA axis has been widely studied. Moreover, this method have sensitively and specificity similar to those of the conventional methods. Furthermore, this study aimed to evaluate the relationship between salivary cortisol with postpartum psychiatric disorders. This study enrolled women in the postpartum consultation during routine post-natal hospital's Institute for Integrative Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP), between two and 36 weeks after delivery. Two questionnaires were used. A first containing the socio-demographic characteristics and a second was the SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders). The study evaluated 66 women, 33 met the criteria for postpartum depression (PPD) and 33 did not present any symptoms of PPD. Moreover, the average age of the sample was 26.24 years \pm 6.57 (range from 17 to 41 years). The average post-delivery was 50.11 \pm 97.53 days. Thirty-four women (51.52%) had cesarean delivery, 23 (34.85%) presented complications during pregnancy (diabetes mellitus, hypertension, preeclampsia, threatened abortion), 48 (72.73%) women were married or lived with a partner, 50 (75.76%) women did not work. The personal history of psychiatric disorder was present in 11 (16.67%) women. The mean salivary cortisol in mothers with PPD was 166.7 \pm 109.5 and without DPP was 141.3 \pm 199.6, $p = 0.22$. The study concludes that there was no difference between the values of cortisol among women who had PPD when compared with those who did not. Psychiatric disorder prior to pregnancy was associated with more PPD.

KEY-WORDS- cortisol, postpartum depression, anxiety

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

APRESENTAÇÃO

Tabela 1 -.....	13
Figura 1 -.....	15

ARTIGO I - ARTIGO DE REVISÃO

Tabela 1 -.....	33
Tabela 2 -.....	33

ARTIGO II – ARTIGO ORIGINAL -COMUNICAÇÃO BREVE

Tabela 1 -.....	50
Tabela 2 -	51

ARTIGO III – ARTIGO ORIGINAL -

Tabela 1 -.....	63
Tabela 2-.....	64

ARTIGO IV– ARTIGO ORIGINAL -

Tabela 1-.....	73
----------------	----

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tabela 1.....	76
Tabela 2-.....	77

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
REVISÃO DA LITERATURA	22
ARTIGO I - ARTIGO DE REVISÃO	23
METODOLOGIA	33
Tipo de estudo.....	34
População do estudo.....	34
Local do estudo.....	34
Amostra.....	35
Análise estatística.....	36
Critérios de inclusão.....	36
Critérios de exclusão.....	36
Instrumentos.....	37
Procedimentos.....	38
Aspectos éticos.....	39
RESULTADOS	41
ARTIGO II- ARTIGO ORIGINAL-COMUNICAÇÃO BREVE	42
ARTIGO III- ARTIGO ORIGINAL	52
ARTIGO IV- SÉRIE DE CASOS	65
CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

ANEXOS

Anexo A – Questionário biosóciodemográfico.....	85
Anexo B –Módulo SCID I para depressão.....	86
Anexo C –Módulo MINI para Transtorno do Pânico.....	88
Anexo D –Módulo MINI para Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	90
Anexo E –MóduloMINI para Fobia Social.....	91
Anexo F –Módulo MINI para Transtorno Obsessivo Compulsivo.....	92
Anexo G –Módulo MINI para Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	93
Anexo H – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94
Anexo I – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	95
Anexo J - Comprovante de submissão do artigo I	96
Anexo L – Comprovante de submissão do artigo II.....	97
Anexo M – Comprovante de submissão do artigo III	98
Anexo N – Comprovante de submissão do artigo IV	99

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

A arte da medicina é, entre outros desafios, a constante busca pelo conhecimento dos verdadeiros implicados nas moléstias que atingem o corpo e a mente dos pacientes. A psiquiatria é uma especialidade médica que lida com as mais diferentes formas de sofrimento mental, e o sucesso de sua terapêutica é baseada no conhecimento dos diferentes fatores implicados nessas doenças. A participação de fatores biológicos hormonais no surgimento das doenças psiquiátricas é estabelecida, como é demonstrado na depressão maior (Gold, 2002). A associação entre hormônios e transtornos psiquiátricos é de interesse na psiquiatria.

O sistema endócrino e seus diversos componentes participam ativamente do funcionamento das funções mentais. A mulher apresenta como característica biológica uma tendência a variação hormonal nas diversas fases da sua vida. Estas mudanças endócrinas influenciam a ocorrência de alguns transtornos psiquiátricos (Abou-Saleh, 1998; Corwin, 2005). As alterações de humor apresentada por algumas mulheres ao longo do ciclo menstrual guarda uma relação direta com a variação dos esteróides gonadais. Além dos esteróides gonadais, outros hormônios influenciam o humor e comportamento feminino (Labad, 2005).

Cortisol e transtornos do humor

O cortisol influencia o funcionamento cerebral. Estudos demonstram a influencia do cortisol sobre as funções cerebrais ao avaliar sua relação com depressão Maior (Carrol, 2007; Taylor, 2009). Sessenta por cento dos pacientes deprimidos sem tratamento medicamentoso apresentam-se com hipercortisolismo (Parker, 2003). A utilização de terapia com corticóide sistêmico pode alterar o comportamento de paciente psiquiatricamente saudável. As doenças que cursam com elevação do cortisol podem cursar com distúrbios psiquiátricos.

A depressão é uma doença heterogênea, dois de seus subtipos são a depressão melancólica e a depressão atípica. A depressão melancólica é caracterizada pela perda de apetite e sono, os afetados por este tipo de depressão são ansiosos e perdem o interesse por suas atividades. Os que apresentam depressão atípica apresentam sintomas opostos. Estes apresentam sono e apetite excessivos, são letárgicos e são reativos ao ambiente. Este tipo de depressão se assemelha aos que sofrem da síndrome da fadiga crônica e desordens afetivas sazonais. Estes subtipos de depressão apresentam distúrbios opostos do eixo hipotalâmico

pituitário adrenal (HPA) (Gold & Choursos,2002). A depressão melancólica apresenta uma hiperatividade do eixo HPA, enquanto na depressão atípica ocorre uma hipoatividade. Os acometidos pela depressão melancólica também apresentam a característica de ausência de supressão da liberação endógena de cortisol após a administração de cortisol exógeno (dexamentasona) (Gold & Choursos, 2002). As características destas duas formas de depressão estão na Tabela 1.

Parece que altos níveis de cortisol podem estimular um subgrupo específico de neurônios de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) dentro do núcleo paraventricular do hipotálamo que estimula a liberação da noradrenalina na corrente sanguínea. O cortisol também ativa o sistema do CRH nas amígdalas cerebrais. Estes são dois dos possíveis mecanismos que podem afetar a função cerebral e influenciar à ocorrência de distúrbios do humor (Kammerer, 2006).

A vulnerabilidade à depressão melancólica poderia ser maior durante a gravidez, com o aumento fisiológico do cortisol. Por outro lado, aquelas pessoas com vulnerabilidade para depressão atípica seriam mais predispostas à depressão pós-parto quando há uma marcada supressão do cortisol (Kammerer, 2006).

Não há muitos dados publicados que mostram se a depressão durante a gravidez difere no perfil dos sintomas da depressão pós-parto e se ambas diferem da depressão em outro período. Há algumas evidências que suportam a ideia que as mudanças que ocorrem no eixo HPA no período puerperal possam ser um tipo associado à depressão atípica, que é caracterizada pela hipocortisolemia (Griffin, 2005).

	Melancólica	Atípica
Sintomas	Ansiedade, hiperatividade, relativa indiferença ao ambiente, perda de peso, insônia	Apatia, hipoatividade, reativo ao ambiente, sono excessivo, sensibilidade a rejeição interpessoal
Cortisol	Alto	Baixo
Teste de supressão com dexametasona	Baixa supressão	Alta supressão
Atividade simpática	Aumentada	Diminuída
Relação com transtorno bipolar	Não	Sim

Tabela 1- Diferenças entre depressão melancólica e atípica- Adaptado de Kammer et al., 2006

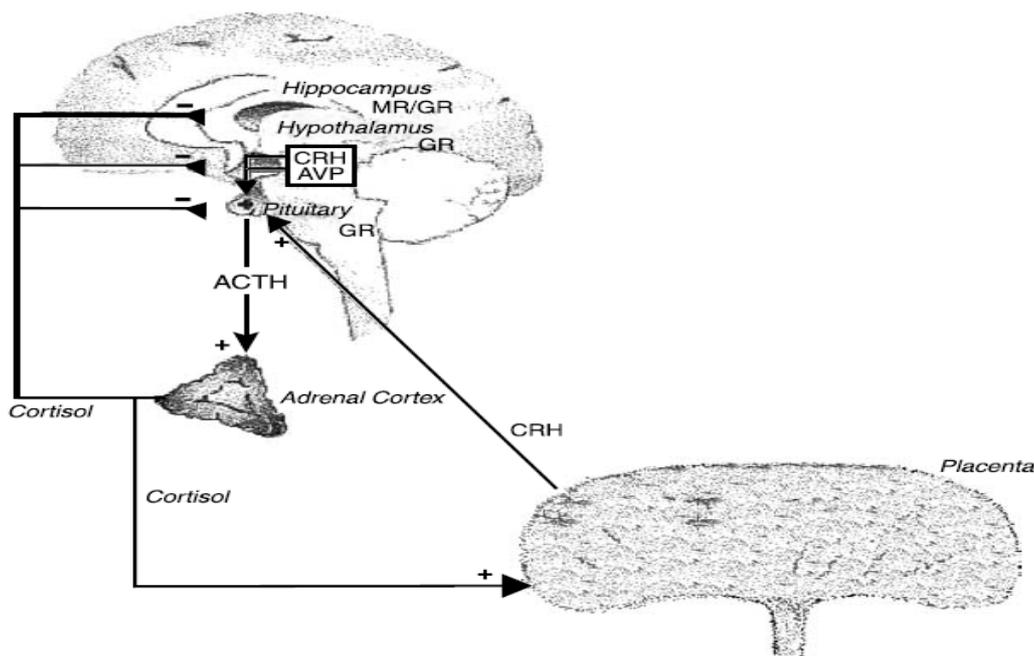
Alterações do eixo HPA na gravidez e transtornos psiquiátricos

O período gravídico puerperal é caracterizado por inúmeras alterações hormonais. A gestação humana influencia de forma importante o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). No início da gravidez os níveis do cortisol livre são baixos, devido ao aumento das globulinas carreadoras de cortisol (GCC), e a elevação do cortisol ocorre ao longo da gravidez, atingindo os níveis máximos no final do segundo e terceiro trimestres (Lindsay & Nieman, 2005). Os níveis de cortisol aumentam consideravelmente, no final da gravidez atingem valores comparáveis à síndrome de Cushing (Magiakou, 1997).

O cortisol é um hormônio corticosteróide produzido pela glândula supra-renal e está envolvido na resposta ao estresse, regulação da pressão arterial e da glicemia. Sua produção decorre da ação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) em resposta a ação do hormônio hipofisário adrenocoticotrófico (ACTH).

As causas do aumento do cortisol na gestação seriam, entre outros fatores, a fonte placentária de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e a influência da progesterona sobre o hipotálamo que leva a um descontrole da inibição da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Fan, 2008).

O CRH é um hormônio do eixo HPA que normalmente é liberado do hipotálamo dentro da circulação porta cerebral, e praticamente não é detectado na circulação periférica. Na gestação a placenta é uma fonte de liberação de CRH para a circulação sanguínea periférica e aumenta progressivamente durante a gravidez. O CRH placentário é produzido pelas células do sinciotrofoblástico, na decídua placentária e membranas fetais. A atividade biológica do CRH é atenuada pela presença das proteínas carreadoras de CRH, produzidas pelo fígado. Entretanto, a concentração destas proteínas diminui nas últimas seis semanas de gestação acarretando uma elevação do CRH livre. O CRH parece ter uma participação no início do trabalho de parto (Kammerer, 2006). Figura 1 sintetiza as alterações hormonais que ocorrem no período gravídico.



Figura

1-Alterações hormonais durante o período gravídico.

As alterações ocorridas no eixo HPA materno durante a gestação que levam a um estado de hipercortisolismo são importantes para o adequado desenvolvimento fetal, e para a saúde física e psíquica materna.

Sabe-se que a exposição a glicocorticóides exógenos durante um período acima de duas semanas pode levar a supressão do eixo HPA, e que seu retorno ao normal pode durar semanas ou meses (Magiakou, 2006). A secreção hipotalâmica de CRH normaliza-se em média em 12 semanas pós-parto (Mastorakos, 2000). O hipercortisolismo da gravidez pode ter magnitude e duração suficientes para causar supressão adrenal no pós-parto, quando não há mais a fonte placentária de CRH (Magiakou 1996; Bloch, 2005).

O período puerperal é caracterizado por marcada vulnerabilidade a desordens afetivas (Bloch, 2005). Aproximadamente 40-60% das mulheres no puerpério desenvolvem uma forma moderada e limitada de depressão, chamada de “blues”. Em torno de 10% desenvolvem depressão pós-parto e, provavelmente 0,1%-0,2% das mulheres podem desenvolver psicose puerperal (Magiakou, 1996). A depressão pós-parto (DPP) muitas vezes se associa a intenso sofrimento emocional e é negativa para a mãe e seu recém nascido.

Apesar da frequência significativa, mais de 50% dos casos dos distúrbios puerperais não são diagnosticados ou tratados (Gold, 2002). Há alguns fatores de risco para DPP

reconhecidos, como história pessoal e familiar de transtornos psiquiátricos, fatores socioeconômicos, relação familiar conturbada e fatores relacionados com o parto, puerpério, fatores biológicos e genéticos (Bloch, 2005).

Os fatores psicossociais não justificam todas as variações dos transtornos psiquiátricos do período puerperal. As mudanças fisiológicas dos hormônios do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) parecem ter uma participação importante nas causas da DPP e em outros transtornos psiquiátricos puerperais (Kammerer, 2006). Alguns estudos tentaram correlacionar à possível influência hormonal sobre a ocorrência destes transtornos. Magiakou relatou que mulheres afetadas pelo “blues” ou depressão pós-parto apresentaram uma resposta diminuída do ACTH ao estímulo da administração do CRH, quando comparado a mulheres não deprimidas (Magiakou, 1996).

Há evidências de que mulheres que desenvolveram sintomas depressivos no pós-parto apresentaram hiper-reatividade neuroendócrina durante a gravidez. Em um estudo de uma amostra de 71 mulheres o cortisol foi medido entre a 36^a a 38^a semana gestacional e nos dias um e cinco do pós-parto. Os resultados revelaram que as puérperas que apresentaram blues pós-parto de maior intensidade, obtiveram os níveis de cortisol significativamente mais elevados durante a gravidez. Outro estudo dosou o cortisol após estímulo de estresse durante a gravidez e correlacionaram com o desenvolvimento de sintomas depressivos no pós-parto. Os resultados mostraram resposta do cortisol ao estresse mais elevado nas mulheres que posteriormente desenvolveram depressão pós-parto (Nierop, 2006).

Os estudos sobre a atividade do eixo HPA em indivíduos com DPP evidenciaram que há um embotamento da resposta do cortisol quando comparado a indivíduos não deprimidos (Burke, 2005). Um estudo avaliou a resposta do ACTH e do cortisol ao exercício físico em puérperas com e sem depressão puerperal, seis e 12 semanas de pós-parto. No grupo das mulheres com depressão a elevação do ACTH foi insuficiente para aumentar o cortisol, no grupo das mulheres não deprimidas a resposta do cortisol a elevação do ACTH foi normal. O estudo sugere haver uma perturbação da resposta do eixo nas puérperas deprimidas (Jolley, 2007; Groer, 2007).

A ansiedade durante a gravidez pode ser um fator de risco para DPP. O sentimento de ansiedade pode aumentar a secreção de cortisol na gestação e a suspensão do cortisol após o parto pode predispor a depressão (Heron, 2004).

A ansiedade é um distúrbio freqüente na sociedade moderna, entretanto quando a ansiedade ou preocupações são persistentes, excessivas e difíceis de controlar, ocorrendo quase todos os dias, por um período de pelo menos seis meses, o quadro pode se caracterizar como transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (Beck, 2006). No puerpério muitas mulheres desenvolvem um grau de ansiedade leve, próprio para um período de mudanças. Algumas delas, porém podem apresentar preocupação excessiva e levar ao desenvolvimento de TAG.

A prevalência de TAG na população geral varia de 2% até 6% e geralmente é de curso crônico. A prevalência de TAG no puerpério ainda não é bem estabelecida. Wenzel encontrou em um estudo com 68 puérperas uma taxa de 4,4%, em outro estudo dos mesmos autores com 147 mulheres encontrou uma prevalência de 8,2% e uma parte significativa desenvolveu o transtorno no pós-parto (Wenzel, 2003). Cantilino avaliou 400 mulheres no puerpério e encontrou uma prevalência de 16,5% (Cantilino, 2009). A ansiedade pode se iniciar ainda durante a gestação, e pode ocasionar complicações obstétricas, como prematuridade e baixo peso do recém nascido, além de influenciar na relação da mãe com seu filho e levar a predisposição de depressão pós-parto. A fisiopatologia da TAG ainda não é bem estabelecida, acredita-se que além dos fatores psicológicos, fatores biológicos estariam envolvidos na sua ocorrência.

Alguns estudos avaliaram o eixo HPA nos transtornos de ansiedade fora do puerpério. Klug avaliou o padrão de secreção de cortisol em 18 indivíduos, sendo nove com diagnóstico de transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e sem depressão associada e nove controles. Observaram que a atividade do eixo HPA estava aumentada nos indivíduos com TOC (Klug, 2007). Um estudo com mulheres que apresentavam TOC antes da gestação encontrou piora dos sintomas em 8% das mulheres durante a gravidez e em 50% no pós-parto (Labad, 2005).

Avaliação do eixo HPA no pós-parto e cortisol salivar

O funcionamento pré-gravídico do eixo HPA é retomado progressivamente após o parto. As concentrações do CRH, ACTH e do cortisol plasmático aumentam no início do trabalho de parto. Imediatamente após o parto, ocorre uma queda rápida destes hormônios aos níveis das mulheres não gestantes. Os níveis do ACTH normalizam-se dentro de duas horas após o parto, enquanto o do cortisol plasmático é mais prostrado (Keller-Wood, 2001). As globulinas carreadoras de glicocorticóides, que se elevaram ao longo da gestação devido ao

estímulo estrogênico, podem permanecer elevadas até 12 dias do pós-parto (Keller-Wood, 2001).

Em uma série de casos, foi observado que no período puerperal imediato 82% das mulheres não tiveram supressão normal do eixo após a administração oral de 1mg de dexametasona (Lindsay, 2005). A perda da supressão do eixo HPA no puerpério pode persistir por mais de duas a três semanas em uma proporção significativa de mulheres (Keller-Wood, 2001).

O cortisol parece ser um bom marcador biológico da atividade do eixo HPA. A avaliação bioquímica do cortisol pode ser feita por meio da avaliação do cortisol sérico, urinário ou salivar. A avaliação sérica pode ser feita através da medida do cortisol basal ou através de testes de supressão com administração de cortisol exógeno.

As mudanças que ocorrem na gestação e no puerpério alteram os parâmetros utilizados pelas técnicas laboratoriais que medem o cortisol. A persistência da GCG no pós-parto altera a medida do cortisol plasmático. A utilização do cortisol salivar para a avaliação do eixo HPA tem sido estudada, e o que se observa são sensibilidade e especificidade semelhantes aos métodos usuais (Papanicolaou, 2002). O cortisol salivar reflete a fração livre do cortisol sérico, sua concentração na saliva está em equilíbrio com o cortisol livre plasmático e é independente da quantidade de saliva produzida. A dosagem do cortisol na saliva é um método não invasivo, sua coleta é realizada de forma simples e pode ser feita no domicílio pelo próprio paciente. É um método livre do estresse da venopunção (Papanicolaou, 2002). A utilização da técnica do cortisol salivar para avaliar o eixo HPA no período puerperal parece a mais adequada, uma vez que sofre menos influência das alterações fisiológicas do período gravídico puerperal (Nierop, 2006).

Por que avaliar o eixo HPA no puerpério

A associação de alterações do eixo neuroendócrino com transtornos psiquiátricos é conhecida (Carroll, 2007), entretanto há poucos relatos na literatura a respeito das mudanças no eixo HPA no período puerperal e depressão pós-parto. O puerpério é caracterizado pelo aumento na vulnerabilidade de transtornos psiquiátricos (depressão, blues e psicose), entretanto não se sabe exatamente qual a participação das variações hormonais neuroendócrinas, e como se comportam estes hormônios na depressão pós-parto. A avaliação do cortisol em puérperas pode traduzir, em parte, as características hormonais neste período e

caracterizar os níveis que possam estar ligados com predisposição para sintomas depressivos (Nierop, 2006).

Como estudar a depressão pós-parto

Os estudos que avaliam a depressão pós-parto encontram dificuldade na sua definição (Halbreich, 2005). A Organização Mundial de Saúde e a Sociedade Americana de Psiquiatria apenas a diferenciam da depressão em geral pelo período temporal em que ocorre, o puerpério (Warren e McCarthy, 2007). Warren e McCarthy consideram que sua ocorrência limita-se a quatro a seis semanas do pós-parto, entretanto outros estudos evidenciam que a vulnerabilidade para transtornos depressivos pode persistir por pelo menos seis meses após o parto, com um maior risco imediatamente após o parto (Warren e McCarthy, 2007).

O diagnóstico de DPP pode ser estabelecido por profissional especialista em saúde mental. A DPP é identificada para fins de pesquisa, através da utilização de escalas de avaliação psicológicas que contêm questões específicas sobre o humor deprimido nas mulheres na fase do puerpério. O diagnóstico, também pode ser estabelecido através de critérios do DSM IV utilizadas para o diagnóstico de depressão. As duas primeiras escalas específicas para o diagnóstico de DPP foram a escala de Edinburgo (*Edinburgh Postpartum Depression Scale- EPDS*) desenvolvida em 1987 (Cox, 1987) e a escala *Postpartum Depression Screenig Scale- PDSS*) desenvolvida em 2000 (Cantilino, 2009).

A etiologia da DPP não pode ser determinada por fatores isolados, mas uma série de aspectos deve ser abordada conjuntamente. O papel dos fatores biológicos apresenta relevância no surgimento da DPP (Carroll, 2007). A literatura não determina uma causa orgânica isolada para a DPP. Os estudos apresentam resultados contraditórios para a maioria das variáveis biológicas. Alguns pontos dificultam a interpretação dos estudos que avaliam os fatores hormonais como causa da DPP. A utilização da medida do cortisol sérico total, as variações dos métodos utilizados para a avaliação hormonal são alguns dos fatores que alteram a interpretação dos estudos. A avaliação hormonal e sua influência sobre o funcionamento cerebral, geralmente ocorre com a dosagem hormonal periférica, o que não reflete com precisão a sua atividade central. Não se pode determinar a etiologia da DPP de forma isolada, mas avaliando conjuntamente vários aspectos (Nierop, 2006).

A DPP é um transtorno de interesse em várias áreas da medicina. Os profissionais das áreas da psiquiatria, da obstetrícia e dos cuidados de puericultura estão diretamente

envolvidos com o diagnóstico e seguimento das pacientes que apresentam DPP. A DPP afeta não somente a saúde materna, mas também a saúde e o desenvolvimento do seu bebê (Cantilino, 2009). A DPP compromete a relação materna com seu bebê, este fato se torna ainda mais relevante nos países em desenvolvimento, pois a saúde mental materna pode comprometer a nutrição do bebê (Beck, 2006). A DPP influencia toda a família, parceiros das mulheres deprimidas no pós-parto têm maior tendência de desenvolver depressão (Stuchberry, 1998) e a relação conjugal pode ser comprometida. A mulher que desenvolve DPP apresenta duas vezes mais chance de apresentar um episódio futuro de depressão em cinco anos (Cantilino, 2009)

Este estudo teve como objetivo geral avaliar o padrão sérico do cortisol salivar em uma amostra de puérperas com e sem depressão pós-parto oriundas de serviço médico de referência em Pernambuco. A hipótese é que as mulheres que apresentam depressão pós-parto apresentam valores séricos de cortisol diferentes das puérperas que não apresentam depressão pós-parto.

CONSIDERAÇÕES

O período gravídico-puerperal é marcado por profunda alteração hormonal e elevada incidência de transtornos psiquiátricos. A avaliação do eixo neuroendócrino na ocorrência de depressão pós-parto amplia o conhecimento sobre a participação hormonal neste transtorno.

REVISÃO DA LITERATURA

ARTIGO I
ARTIGO DE REVISÃO

TRANSTORNOS DE HUMOR NO PÓS-PARTO E CORTISOL: REVISÃO DA LITERATURA.

MOOD DISORDERS IN POSTPARTUM AND CORTISOL: A REVIEW

Jornal Brasileiro de Psiquiatria

**Ana Carla Montenegro^I, Carla Fonseca Zambaldi^{II}; Amaury Cantilino^{III};
Everton Botelho Sougey^{IV}**

^IUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Neuropsiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento e Programa de Saúde Mental da Mulher

^{II}Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Saúde Mental da Mulher

^{III}Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

^{IV}Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Autor para correspondência: Ana Carla Montenegro

Rua Samuel Pinto 51/302 Boa Vista Tel (81) 8120 6679-

(81) 3243 9803

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo descrever os resultados dos principais estudos que avaliaram e correlacionaram o cortisol com transtorno de humor no pós-parto. **Métodos:** A revisão foi realizada a partir de pesquisa nos bancos de dados PUBMED, BIREME com as citações “Postpartum depression and hormonal changes”, “cortisol postpartum” e selecionados estudos quantitativos do período de 1994 a 2009 **Resultados:** Foram encontrados 20 estudos observacionais que avaliaram a participação dos hormônios na ocorrência de desordens afetivas na gravidez e puerpério. Um estudo não entrou na revisão, pois avaliou o eixo hipotalâmico apenas durante a gravidez, um estudo não avaliou o eixo durante o puerpério, oito estudos avaliaram hormônios gonadais e sua relação com as desordens afetivas. Do total, 10 estudos atendiam o objetivo da revisão **Conclusão:** A presente revisão descreveu estudos que correlacionaram os valores do cortisol elevados no puerpério com a ocorrência de depressão neste período, bem como estudos que demonstraram que os valores do cortisol suprimido se relacionavam com a maior ocorrência de depressão no puerpério.

Palavras Chaves: Depressão pós-parto, cortisol, pós-parto, puerpério.

ABSTRACT

Objective: This study aims to describe the results of major studies evaluating cortisol and correlated with mood disorder in the postpartum period. **Methods:** The review was carried out research in the databases PUBMED, BIREME with the quote "Postpartum depression and hormonal changes," "postpartum cortisol and selected quantitative studies of the period from 1994 to 2009 **Results:** We found 20 observational studies that evaluated the role of hormones in the occurrence of affective disorders in pregnancy and puerperium. One study did not make the revision, because the hypothalamic evaluated only during pregnancy, a study has not evaluated the axis during the postpartum period, eight studies have assessed gonadal hormones and their relationship to affective disorders. Of the total, 10 studies met the review objectives **Conclusion:** The present review describes studies that correlated elevated cortisol values after delivery with the occurrence of depression in this period as well as studies

showing that suppression of cortisol values were related to the higher occurrence of postpartum depression.

Key words: Postpartum depression and hormonal, cortisol, postpartum, puerperium.

INTRODUÇÃO

O período do pós-parto é caracterizado por marcada vulnerabilidade de transtornos afetivos (1). Aproximadamente 40-60% das mulheres no pós-parto desenvolvem uma forma leve de sintomas depressivos denominada de “blues”, em torno de 10% desenvolvem depressão pós-parto, e em torno de 0,1-0,2% das mulheres desenvolvem uma forma grave de psicose puerperal (1). Estes transtornos psiquiátricos foram inicialmente denominados como transtornos especificamente relacionadas ao puerpério. Evidências mais recentes sugerem que os transtornos afetivos que ocorrem durante o puerpério são difíceis de distinguir dos transtornos que ocorrem em outro período da vida da mulher (2). O *Diagnostic and statistical manual of Psychiatric Disorders* não distingue entre as apresentações do transtorno do humor que ocorre no pós-parto ou no período não puerperal, exceto por uma especificação que teve o início no pós-parto (2,3).

A prevalência de depressão é em torno de 10% a 15% das mulheres durante o primeiro ano de puerpério (1). Para muitas a depressão pós-parto pode representar o primeiro evento de um transtorno psiquiátrico (1). Mulheres com história de transtorno do humor parecem ser mais vulneráveis a ocorrência deste transtorno, e as que apresentaram episódio prévio, tem em torno de 50% maior risco de episódios subseqüentes (1). O estabelecimento do diagnóstico de depressão pós-parto é feito através da identificação de sintomas de alteração do humor (tristeza e anedonia), associados à alteração do sono e apetite, com a exclusão da interferência do desconforto físico característico do período (1).

As causas que fazem o período do pós-parto apresentar alta prevalência de transtornos psiquiátricos ainda não estão completamente estabelecidas. O nascimento de um bebê é um evento complexo e a psiquiatria do puerpério é provavelmente a mais complexa, quando comparada a outras situações humanas (2). O período puerperal normal é caracterizado por exaustão física, seqüelas dolorosas e dramáticas mudanças hormonais e do balanço hidroeletrólítico, privação do sono e numerosos estressores psicossociais (2). A presença de transtornos psiquiátricos neste período, tais como blues puerperal, depressão pós-parto e psicose puerperal, compromete de forma negativa a relação da mãe com o bebê e

consequentemente o seu desenvolvimento (4). O desafio é identificar como estes estressores poderiam provocar uma grande variedade de transtornos psiquiátricos nos grupos de mulheres predispostas geneticamente à vulnerabilidade psiquiátrica (2-4)

A relação entre os transtornos de humor no puerpério e as alterações hormonais, vem sendo estudada nos últimos anos. (5). A limitação dos estudos que analisam os fatores biológicos com transtornos de humor é que os níveis periféricos dos neurotransmissores não refletem necessariamente a atividade central destes. A dificuldade técnica para o estudo dos neurotransmissores é a limitação para determinar o que realmente ocorre a nível central. Os níveis centrais dos esteróides hormonais correlacionam-se com os níveis plasmáticos, o que faz com que sua avaliação sérica reflita seu comportamento central (3,5). O estudo da participação hormonal na depressão maior vem avançando nos últimos anos (3). Entretanto, os gatilhos particulares e o exato perfil hormonal na depressão pós-parto é pouco entendido (3). A depressão maior é caracterizada por desordem da atividade hipotalâmico-pituitária-adrenal. A depressão melancólica clássica está associada com níveis elevados de CRH (hormônio liberador de corticotropina) no líquido cerebrospinal (3).

Durante a gravidez a placenta contribui com grande quantidade de CRH e cortisol na circulação materna e fetal (1,2). O último trimestre da gestação humana é caracterizado por um moderado hipercortisolismo, com as concentrações do cortisol plasmático livre semelhante à síndrome de Cushing. A administração de glicocorticóides para terapêutica em diversas situações clínicas por um período superior a duas semanas e a sua subsequente suspensão, associa-se a insuficiência adrenal. O retorno do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) ao normal pode ser em semanas ou meses e depende do tempo e da quantidade de glicocorticóides administrados (1). Há questionamentos na literatura se o hipercortisolismo durante a gravidez teria magnitude e duração suficientes para causar supressão adrenal no pós-parto, quando a fonte placentária de CRH é retirada (1). As implicações do CRH e do cortisol para o início da depressão durante e após a gravidez vem sendo estudadas. Há dois estudos que avaliaram o CRH durante a gravidez e correlacionaram seus níveis mais elevados durante a gravidez precoce e a maior possibilidade de sintomas depressivos no pós-parto (3). Um estudo conduzido por Handley examinou uma amostra de 71 mulheres, os autores mediram o cortisol na 36^a e 38^a semanas de gestação e nos dias 1, 5 e 24 de pós-parto. Os resultados mostraram níveis de cortisol plasmático significativamente mais elevados durante o final da gravidez (38^a semana) foram associados com blues puerperal mais grave (6).

Magiakou avaliou a resposta do eixo HHA no puerpério após estímulo com CRH e sua correlação com sintomas depressivos, e verificou que as mulheres que apresentaram uma resposta suprimida do ACTH ao CRH apresentaram uma maior vulnerabilidade aos transtornos afetivos (1).

Outros estudos avaliaram o comportamento basal hormonal, entre eles o cortisol e a correlação da variação do seu nível com a ocorrência de desordens afetivas no puerpério. O presente estudo propõe a realização de uma revisão narrativa da literatura com os principais estudos que avaliaram e correlacionaram o cortisol com transtorno de humor no pós-parto.

METODOLOGIA

A revisão foi realizada a partir de pesquisa nos bancos de dados PUBMED, BIREME com as citações “Postpartum depression and hormonal changes”, “cortisol postpartum” e selecionados estudos quantitativos do período de 1994 a 2009 que avaliaram a eixo HHA no puerpério através da medida do cortisol e correlacionaram o nível do cortisol com os sintomas de transtornos do humor, depressão e blues puerperal neste período. Foram excluídos artigos que avaliaram as alterações hormonais e os transtornos afetivos, mas que não fazem parte do eixo HHA.

RESULTADOS

Foram encontrados 20 estudos observacionais que avaliaram a participação dos hormônios na ocorrência de desordens afetivas na gravidez e puerpério. Um estudo não entrou na revisão, pois avaliou o eixo hipotalâmico apenas durante a gravidez, esse estudo não avaliou o eixo durante o puerpério, e os outros estudos avaliaram outros hormônios e sua relação com as desordens afetivas. Do total, 10 estudos atendiam o objetivo da revisão. Tabela 1

1. Alteração da resposta dinâmica do eixo HHA no puerpério e transtornos de humor.

Os níveis de CRH caem a quantidades indetectáveis na circulação periférica materna dentro de horas após a saída da placenta (3). Durante a gravidez a placenta contribui com grandes quantidades de CRH para a circulação materna e fetal (1-3). Níveis de CRH elevados estão associados a gestações complicadas por estressores fisiológicos fetais, como hipertensão materna e alteração na glicemia plasmática (3-7). O eixo HHA normal é refratário ao estímulo exógeno de CRH nas três semanas de pós-parto (3). Altos níveis de CRH placentário durante

a gravidez suprimem a produção hipotalâmica de CRH após o parto, os receptores de CRH no hipotálamo podem sofrer retroalimentação negativa, resultando em diminuição da resposta do ACTH e liberação do cortisol. As mulheres que desenvolvem o blues puerperal ou depressão pós parto podem apresentar uma supressão maior do que a usualmente encontrada (8).

Dois estudos avaliaram a resposta do eixo HHA ao estímulo de CRH no puerpério na tentativa de identificar alguma alteração nas mulheres que apresentavam alterações de humor no período. Magiakou avaliou prospectivamente 17 mulheres eutímicas no segundo trimestre da gravidez e as seguiram até a 12^a semana de pós-parto e demonstraram uma menor resposta do ACTH ao estímulo do CRH nas mulheres que desenvolveram blues puerperal ou depressão pós-parto comparadas com as mulheres que permaneceram eutímicas (1). Durante a gravidez todas as 17 mulheres permaneceram eutímicas, enquanto no período pós-parto sete mulheres desenvolveram blues e uma desenvolveu depressão. A resposta do ACTH ao estímulo do CRH foi significativamente mais embotada nas mulheres que desenvolveram blues ou depressão quando comparadas às que permaneceram eutímicas (1). Um estudo prospectivo acompanhou 182 mulheres no segundo trimestre de gestação até a nona semana de pós parto e avaliou o eixo com a dosagem do cortisol plasmático após supressão com dexametasona, e não observou nenhuma associação entre o cortisol livre urinário e o cortisol plasmático com transtorno do humor no pós-parto (9).

2. Alteração do cortisol basal no puerpério e transtornos de humor

Os resultados dos estudos que avaliam a associação dos níveis elevados de cortisol basal durante a gravidez e do desenvolvimento de sintomas depressivos no pós-parto são controversos. (8). Groer avaliou as características endócrinas das mulheres que desenvolveram depressão pós-parto comparando com as que não desenvolveram e observaram que as deprimidas apresentaram níveis de cortisol salivar significativamente inferior (10). Outro estudo avaliou as medidas do cortisol salivar após o parto e encontrou que as mulheres que apresentaram níveis mais elevados do cortisol da manhã nos dias que se seguiram ao pós-parto apresentaram sintomas depressivos mais significativos quando comparado com o grupo sem sintomas depressivos (8-1). Entretanto, outro grupo de pesquisadores, avaliou o cortisol plasmático e sintomas depressivos de 44 mulheres nos dias 2 e 5 de pós-parto, e não encontraram associação significativa entre a variação dos níveis do cortisol basal e a presença de sintomas depressivos nos dias avaliados (11)(8-12). Outro estudo também não encontrou associação entre os níveis de cortisol e sintomas depressivos no

pós-parto (12). Pedersen et al. encontraram níveis de cortisol plasmático no pós-parto mais elevados nas mulheres com história de doença psiquiátrica, quando comparados às mulheres sem história de transtorno de humor, e evidenciaram níveis de cortisol plasmático pré-parto mais elevados nas mulheres que desenvolveram disforia no pós-parto (13). Abou-Saleh et al examinaram o cortisol plasmático de 70 mulheres no pós parto e de 38 mulheres controles que não estavam no puerpério, encontraram níveis de cortisol plasmático significativamente maior no grupo das puérperas. Entretanto, não foi verificada a diferença nos valores do cortisol entre as puérperas que apresentavam sintomas de depressão e as que não apresentavam (14). Taylor et al, mostraram que o padrão do cortisol diurno nas mulheres no pós natal que desenvolviam depressão era diferente das mulheres que não desenvolviam sintomas depressivos, o cortisol da manhã nas deprimidas era significativamente mais reduzido, semelhante ao padrão de outros transtornos psiquiátricos como transtorno de estresse pós traumático (15). Um estudo avaliou a relação entre a ocorrência de blues puerperal e alterações hormonais, e não encontraram associação entre os níveis de cortisol na saliva com os sintomas depressivos (16).

CONCLUSÃO

A presente revisão descreveu estudos que correlacionaram os valores do cortisol elevados no puerpério com a ocorrência de depressão neste período, bem como estudos que demonstraram que os valores do cortisol suprimido se relacionavam com a maior ocorrência de depressão no puerpério. Outros estudos deverão ser desenvolvidos para a melhor compreensão dos diferentes fatores biológicos que aumentam a susceptibilidade das desordens afetivas no puerpério.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Billinda D, Chrousos G. 1995 Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metb.* 81:1912-1917.
2. Gold LH. 2002 Postpartum disorders in primary care: diagnosis and treatment. *Prim Care* 29:27-41.

3. Rich-Edwards JW, Mohlajee AP, Kleinman K, Hacker MR, Majzoub J, Wright J, Gilmlan MW. 2008 Elevated midpregnancy corticotrophin-releasing hormone is associated with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:1946-1951.
4. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. 2005 Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry.* 28:3-8.
5. O'Hara MW, Schlichte JA, Lewis DA et al. 1991 Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol.* 100:63-73.
6. Handley SL, Dunn TL, Waldron G, Baker JM. 1984 Tryptophan, cortisol and puerperal mood. *BR J Psychiatry.* 136:498-508.
7. Montenegro AC, D'Assunção VR, Luna MGB, Raposo PVN, Bandeira F. 2010 Evaluation of levels of cortisol saliva using electro-chemical luminescence in low-risk and high-risk pregnancies. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 10:69-74.
8. Nierop A, Bratsikas A, Zimmermann R, Ehlert U. 2006 Are stress-induced cortisol changes during pregnancy associated with postpartum depressive symptoms? *Psychosom Med.* 65:835-41.
9. O'Hara MW, Schlichte JA, Lewis DA et al. 1991 Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Psychological, environmental and hormonal variables. *J Abnorm Psychol.* 100:63-73.
10. Groer M, Morgan K. 2007 Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 32:133-9.
11. Kuevi V, Cason R, Dixon AF, Everard DM, Hall JM, Hole D, Whitehead SA, Wilson CA, Wise JC. 1983 Plasma amine and hormone changes in post-partum blues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 19:39-46.
12. Feski A, Harris B, Walker RF, Riad-Fahmy D, Newcombe RG. 1984 Maternity blues and hormone level in saliva. *J Affect Disord* 6:351-5.
13. Pederson CA, Stern RA, Pate J, Senger MA, Bowes WA, Mason GA. 1993 Thyroid and adrenal measures during late pregnancy and the puerperium in women who have been major depressed or who become dysphoric postpartum. *J Affect Disord* 29:201-11.

14. Abou-Saleh M, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. 1998 Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 23:465-475.
15. Taylor A, Glover V, Marks M, Kammerer. 2009 Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. *Psychoneuroendocrinology*. 10. 1016: 1-5.
16. Harris B, Lovett L, Newcombe RG, read GF, Walker R, Riad-Fahmy D. 1994 Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *BMJ*. 308:949-953.

TABELAS

Tab.1 Estudos que avaliaram alteração da resposta dinâmica do eixo HHA no puerpério e transtornos de humor-TH.

Autores	Ano	Local	N	Tempo de pós-parto	Método de avaliação do cortisol	Diagnóstico De DPP	Nível cortisol x TH
Magiakou et al	1995	Grécia	17	2,3,6,8,12,16e 20 semanas	Medida plasmática após estímulo com CRH- radioimunoensaio	Hamilton Rating	Relação Negativa
O'Hara et al	1991		182	12 semanas	Medida plasmática após supressão com dexametasona		Nenhuma relação

Tab .2. Estudos que avaliaram o cortisol basal e alteração de humor no puerpério.

Autores	Ano	Local	N	Diagnóstico DPP	Tempo de pós-parto	Método de avaliação do cortisol	Nível do cortisol x TH
Groer et al	2006	Estados Unidos	199	POMS**	4-6 semanas	Saliva-ELISA	Relação negativa
Feksi et al	1983	Inglaterra	40	Escala** analógica visual	5 dias	Saliva-radioimunoensaio	Nenhuma relação
Abou-Saleh et al	1998	Emirados Árabes	34	Escala analógica visual**	8 semanas	Plasmático-radioimunoensaio	Relação positiva
Taylor et al	2009	Inglaterra	72	EPDS***	7-8 semanas	Saliva-ELISA	Relação negativa
Harris et al	1994	Inglaterra	120	DSM III****	5 semanas	Saliva –radioimunoensaio	Nenhuma relação
Pedersen et al	1993	Estados Unidos	26	Hamilton Rating	1,3,6,9,12 semanas	Plasmático-rodioimunoensaio	Relação positiva
Kuevi et al	1983	Inglaterra	44	Escala Analógica visual**	2-5 dias	Plasmático-radioimunoensaio	Nenhuma relação

*The Profile of Mood States

** Luria,1979 ***Edinburgh Postnatal Depression Scale ****Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, third edition.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal com caráter analítico.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Mulheres no período de pós-parto, entre 18 e 45 anos, entre duas e 26 semanas de pós parto provenientes de uma maternidade do serviço público de saúde da cidade do Recife/PE.

LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi realizado no serviço de atendimento ambulatorial de puericultura do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

A maternidade do IMIP está situada no bairro da Boa Vista, trata-se de uma instituição filantrópica que presta serviço ao SUS (sistema único de saúde), faz parte do complexo hospitalar IMIP. O IMIP é uma instituição voltada para o atendimento da população carente pernambucana, presta assistência integral à saúde da criança, da mulher e do adulto. O serviço de atendimento neonatal recebe mulheres que realizaram o seu pré-natal e parto na instituição, bem como mulheres que foram referenciadas para o atendimento pós-natal, em outras maternidades públicas e particulares do estado de Pernambuco e estados vizinhos. A maternidade do IMIP recebe mulheres de baixo e médio padrão sócioeconômico e realiza 22 000 consultas na urgência obstétrica e cerca de 5000 partos por ano. Serviço de atendimento de puericultura é inserido no atendimento ambulatorial pediátrico do serviço. O ambulatório Pediátrico do IMIP apresenta uma equipe multidisciplinar especializada em pediatria, o atendimento pediátrico total atende cerca de 26 mil pacientes por mês.

AMOSTRA

A amostra selecionada foi por conveniência, foram selecionadas 89 mulheres no pós-parto no ambulatório de puericultura no IMIP. Destas mulheres selecionada, 43 foram diagnosticadas com depressão pós-parto e 46 não apresentaram sinais de depressão pós-parto.

Para o cálculo da amostra foi considerada a hipótese de encontrar uma diferença de 10% ou mais entre as médias de cortisol salivar dos pacientes que apresentaram depressão pós parto quando comparada com pacientes que não apresentaram. O valor esperado do cortisol é de 180, a diferença entre as média é de 18 (10%) e o desvio-padrão de 27 (15%) do valor esperado do cortisol, um poder de detecção de 80% e o nível de significância de 5% , resultando um total de 33 pacientes em cada grupo, utilizou-se o software R 2.10.0 (R Project) com a biblioteca epicalc para realização do cálculo amostral.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em médias e medianas com seus respectivos desvios padrão e intervalos interquartil. As comparações estatísticas, para as variáveis quantitativas que descreveram as características clínicas, foram realizadas utilizando-se o teste t-Student. Em todas as análises o valor de “p” igual ou inferior a 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. Para comparação entre os grupos, no tratamento estatístico foi utilizada a análise de variância (ANOVA).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- (1) Mulheres que não apresentem nenhuma deficiência auditiva e que sejam capazes de falar, ler e entender Português;
- (2) que tenha entre 18 a 45 anos;
- (3) puérperas, que estejam entre duas a 26 semanas de pós-parto;

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- (1) Mulheres que relatem história pregressa ou atual de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico.
- (2) que apresentem qualquer doença clínica significativa;
- (3) que esteja em uso atual de medicação antidepressiva ou de qualquer outro psicofármaco;

INSTRUMENTOS

Questionários

1) Questionário biosóciodemográfico e de dados obstétricos (**Anexo A**)

Instrumento para preenchimento pelo entrevistador, elaborado para coletar dados sobre a puérpera, como idade, estado civil, escolaridade, ocupação, informações sobre a data do parto, tipo de parto, tempo de pós-parto, paridade, abortos prévios, se houve complicações durante a gestação, se houve complicações durante o parto ou se houve complicações com o recém-nascido.

2) Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV para transtornos de humor (SCID-I) (**Anexo B**)

A SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*) (First, 1997) é uma entrevista clínica semi-estruturada baseada nos critérios diagnósticos do DSM-IV, é largamente utilizada e considerada padrão-ouro para diagnóstico de transtornos psiquiátricos do eixo-I em pesquisas. Neste estudo, foi utilizada a sua parte referente à Depressão. Uma questão essencial da SCID-I é que embora as perguntas sejam estruturadas, a pontuação permite o julgamento clínico do entrevistador, com relação à presença ou não de determinado critério. É um instrumento designado para ser administrado por clínicos ou profissionais de saúde treinados.

A SCID-I foi traduzida e validada no Brasil, apresentou concordância excelente e estatisticamente significativa e permite bons índices de confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico (Del Bem, 2001).

3) Transtornos Ansiosos.

Para o diagnóstico dos diversos transtornos ansiosos foi utilizada seção de transtornos de ansiedade da *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (Sheehan et al 1998). A MINI tem a finalidade de ser um questionário de aplicação mais rápida do que o SCID-I, mas sem perder significativamente em validade diagnóstica quanto aos critérios do DSM-IV e da

CID-10. No ano 2000 foi disponibilizada no Brasil a sua tradução para o português, tendo sua confiabilidade sido avaliada em estudo (Amorim 2000).

A MINI foi interessante para essa pesquisa porque era necessária uma entrevista que não fosse tão longa quanto o SCID-I já que as puérperas estavam com seus bebês, por vezes amamentando, e esperando consulta médica. O tempo de aplicação dos instrumentos também não poderia ser demasiadamente dilatado para evitar cansaço e desinteresse pelas entrevistas.

É importante salientar que a seção de transtornos de ansiedade da MINI contempla o transtorno do pânico, a agorafobia, a fobia social, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno do estresse pós-traumático e o transtorno de ansiedade generalizada; Não são contemplados pela MINI e não foram pesquisados nesse estudo as fobias específicas nem o transtorno de estresse agudo, que também são classificados como transtornos de ansiedade pelo DSM-IV.

MINI para FOBIA SOCIAL (**Anexo C**)

MINI para TEPT (transtorno de estresse pós-traumático)- entrevista semi-estruturada para caracterização do evento traumático (**Anexo D**)

MINI para TOC (transtorno obsessivo compulsivo)- entrevista semi-estruturada para transtorno obsessivo compulsivo (**Anexo E**)

MINI para TAG (transtorno de ansiedade generalizada)-entrevista semi-estruturada para transtorno de ansiedade generalizada (**Anexo F**)

Avaliação do cortisol na saliva

A coleta de saliva foi realizada utilizando-se sistema próprio para a coleta - Sallivette[®] (Sarstedt, Austrália) - que consiste em um rolo de algodão prensado em forma cilíndrica, que é colocado na cavidade oral do paciente.

A técnica laboratorial utilizada para a dosagem do cortisol foi a Cromatografia líquida/Espctometria de massas, cujos valores de referência da manhã é 100 a 670 ng/dl.

PROCEDIMENTOS

A coleta foi realizada no período de janeiro de 2008 a março de 2011. As mulheres que foram convidadas a participar do estudo encontravam-se na recepção do ambulatório de

puericultura do IMIP. As mulheres foram informadas acerca da natureza e objetivos da pesquisa, seus riscos e benefícios. Aquelas que voluntariamente aceitaram a participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO G). Após a abordagem inicial era dado início o procedimento da aplicação dos questionários, o avaliador leu as perguntas junto com as mulheres e esclareceu dúvidas quando presentes. Inicialmente foi preenchido o questionário biosóciodemográfico em seguida foram realizadas as entrevistas usando o SCD-I DSM IV para o diagnóstico de depressão e a MINI para os transtornos ansiosos.

Após a aplicação dos questionários foi realizado a explicação sobre o procedimento da coleta da saliva. A entrevista e a coleta foram realizadas entre 8 e 8:30h da manhã, este horário foi respeitado devido a influência da variação hormonal circadiana que o cortisol apresenta. Cada participante foi orientada a colocar o algodão do recipiente entre a língua e a gengiva durante cerca de 5 a 10 minutos para que o algodão ficasse saturado com saliva, após a saturação, ele foi retirado e colocado dentro de um tubo para centrifugação. Após a centrifugação, a saliva se deposita no fundo do tubo, sendo armazenada neste recipiente após a eliminação do rolo de algodão. O tempo de coleta com o Salivette[®] foi preconizado como sendo o suficiente para que houvesse saturação do rolo de algodão, respeitando limite máximo de vinte minutos.

As puérperas que foram identificadas com depressão foram encaminhadas ao ambulatório de referência no Hospital das Clínicas na UFPE.

ASPECTOS ÉTICOS

Toda pesquisa que envolva a participação de seres humanos deve obedecer a critérios éticos particulares estabelecidos para o desenvolvimento de uma pesquisa nesta área do conhecimento, a declaração de Helsink foi estabelecida para orientar a conduta do pesquisador neste sentido. A declaração estabelece nos seus princípios básicos que a pesquisa deve preservar a integridade dos participantes, e que os mesmos devem ser adequadamente informados sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer.

O projeto foi submetido à avaliação para aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães (**ANEXO H**), incluindo cópia do consentimento livre e esclarecido, conforme res. 196/96 do Ministério da Saúde. Anuência do comitê de ética do IMIP. Foi solicitado o consentimento por escrito das pacientes, após o esclarecimento dos objetivos e importância dos mesmos.

As mulheres que, durante a pesquisa, foram diagnosticadas como deprimidas foram informadas sobre o fato e aconselhadas a procurarem tratamento.

RESULTADOS

ARTIGO II
ARTIGO ORIGINAL-
COMUNICAÇÃO BREVE

ARTIGO II

ARTIGO ORIGINAL

Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology

2010 Impact Factor: 1221
5-year Impact Factor 1605

Submetido em 18/01/2012

SALIVARY CORTISOL IN WOMEN WITH AND WITHOUT POSTPARTUM DEPRESSION

Ana Carla Montenegro

Endocrinologist, MD, Federal University of Pernambuco: av. Prof. Rego Moraes, 1235, Recife, Brazil,
Postal

code: 50670-901

Carla Zambaldi

Psychiatric, Phd, Affective Disorders Unit, Department of Neuropsychiatry, Federal
University of Pernambuco-Brazil

Amaury Cantilino

Psychiatric, Phd, Affective Disorders Unit, Department of Neuropsychiatry, Federal
University of Pernambuco-Brazil

Francisco Bandeira

Endocrinologist, Phd at Collective Health from Fundação Oswaldo Cruz. Pernambuco Brazil

Everton Botelho Sougey

Phd, Affective Disorders Unit, Department of Neuropsychiatry, Federal University of
Pernambuco-Brazil

ABSTRACT

The postpartum depression (PPD) is often associated with intense emotional pain and can have negative consequences for mother and newborn. The recognition of factors associated with PPD enables the early identification of depressive symptoms, so they can be treated in a timely manner. The association of the neuroendocrine axis with psychiatric disorders is known, however there are few reports in the literature regarding the changes in the HPA axis in the puerperium and postnatal depression. The assessment of cortisol can result in postpartum hormonal changes in the neuraxis during this period. The study selected puerperal women of the Institute of Integrative Medicine (IMIP), located in Recife. They were between two and twenty six weeks postpartum, were older than eighteen years and were at the postnatal outpatient clinic from the Institute. A questionnaire was used for collecting socio-demographic and obstetric data and The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders (SCID I) was used for diagnostic of depression. The technique used for the estimation of cortisol was the high-performance liquid chromatography (HPLC, high performance liquid chromatography). The study evaluated 66 women, 33 with postpartum depression (PPD) the other 33 showed no symptoms of PPD. The average age of the sample was 26.24 years \pm 6.57 DP. Furthermore, the average postpartum was 50.11 \pm 97.53 days, 48 (72.73%) women were married or lived with a partner, 50 (75.76%) women did not work. Moreover, a personal history of psychiatric disorder was present in 11 (16.67%) women. The mean \pm SD salivary cortisol level was 183.2 \pm 126.5 ng/dl, whereas the mean \pm SD salivary cortisol level in mothers with PPD was 166.7 \pm 109.5 and without PPD was 141.3 \pm 199.6, $p = 0.22$. Our study concludes that there was no difference between the values of cortisol among women who had PPD when compared with those who did not. Nevertheless, Psychiatric disorder previous to pregnancy was more associated with PPD.

Key words- salivary cortisol, postpartum depression

INTRODUCTION

It is estimated that postpartum depression (PPD) affects 10-15% of postpartum women [1]. The PPD is often associated with intense emotional pain and can have negative consequences for mother and newborn. Despite the frequency, in over 50% of cases of puerperal disorders are not diagnosed or treated [2], in part because mothers are often reluctant to report depressive symptoms to health care professionals [3]. Moreover, the recognition of factors associated with PPD enables the early identification of depressive symptoms, so they can be treated in a timely manner. In addition, there are many risk factors for PPD, among which stand out personal and family history of psychiatric disorders, socioeconomic factors, troubled family relationships and also factors related to childbirth, postpartum onset, biological, genetic and hormonal [4], depressive or anxious episode during pregnancy, stressful life events, low social support and conflictual marital relationship [5]. Furthermore, other possible risk factors are family history of psychiatric disorders and episode of maternity blues [6]. They are also associated with obstetric complications, preterm birth, cultural factors, history of sexual abuse or conflictual relationship with her mother and unwanted pregnancy [7].

PPD is defined as any depressive episode that occurs in the months after giving birth. Some authors consider two, three, six months and one year after delivery [8]. The clinical picture usually begins between two and three months after birth and is characterized by depressed mood, loss of pleasure and interest in activities, change in weight and appetite, sleep disturbances, psychomotor agitation or retardation, feelings of fatigue, feelings of worthlessness or guilt, difficulty concentrating or making decisions and even thoughts of death [7].

Pregnancy is characterized by physiological elevation of hormones of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. The HPA-axis functioning in the pre-pregnancy period is progressively resumed after delivery. The cortisol appears to be a good biomarker of HPA activity [9]. The changes that occur during pregnancy and postpartum modify the parameters used by the laboratory techniques to measure the cortisol level. The persistence of Cortisol-Binding Globulin (CBG) in the post-partum changes the measurement of plasma cortisol [10]. The use of salivary cortisol to assess the HPA axis has been widely studied. This method is similar to those of the conventional methods regarding sensitivity and specificity [9].

The association of the neuroendocrine axis with psychiatric disorders is known, however there are few reports in the literature regarding the changes in the HPA axis in the puerperium and postnatal depression. The assessment of cortisol can result in postpartum hormonal changes in the neuraxis during this period.

The present study evaluated the measurement of salivary cortisol among women and its relationship with postpartum depression.

METHODS

Participants

The study selected puerperal women of the Institute of Integrative Medicine (IMIP), located in Recife, between January 2009 and May 2011. The women, who were selected, were between two and twenty six weeks postpartum, were older than eighteen years and were at the postnatal outpatient clinic from the Institute.

The IMIP hospital is a philanthropic institution with a good reputation in the state of Pernambuco for maternal and child care. The IMIP also receives patients from other states in northeastern Brazil.

Instruments

1. A questionnaire was used for collecting socio-demographic and obstetric data with the following information: age, marital status, education level, occupation type of delivery, time postpartum, parity, previous abortions, obstetric complications, complications with the baby, satisfaction with maternity.
1. The SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders) is a semi-structured clinical interview based on diagnostic criteria of DSM-IV, considered the gold standard in scientific research for diagnosis of psychiatric disorders-I axis (depression). The SCID was translated and validated in Brazil [11].
2. The saliva was collected using a cotton suitable for the collection. The cotton should be placed in the mouth of the participant and maintained for about three minutes. Finally, the material was packaged in appropriate plastic container and sent to the laboratory. The technique used for the estimation of cortisol was the high-performance liquid chromatography (HPLC, high performance liquid chromatography).

The selection of participants was conducted in the period between seven and eight o'clock in the morning. After proper research ethics protocols, participants responded to the bio-socio-demographic and to the SCID-I questionnaires, and then collected the saliva.

RESULTS

The study evaluated 66 women, 33 of these met the criteria for postpartum depression (PPD) the other 33 showed no symptoms of PPD. The average age of the sample was 26.24 years \pm 6.57 (range 17-41 years). Furthermore, the average postpartum was 50.11 \pm 97.53 days. Thirty-four women (51.52%) had cesarean delivery, 23 (34.85%) presented complications during pregnancy (diabetes mellitus, hypertension, preeclampsia, threatened abortion), 48 (72.73%) women were married or lived with a partner, 50 (75.76%) women did not work. Moreover, a personal history of psychiatric disorder was present in 11 (16.67%) women.

The table 1 shows the sociodemographic characteristics, obstetric and delivery histories, newborn characteristics and personal and family psychiatric disorder in women with and without PPD.

The personal history of psychiatric disorder was significantly associated ($p = 0.044$) with diagnostic criteria for PPD. There was no difference between women in the postpartum with and without PPD regard to age, marital status, obstetric complications, length of postpartum. Most of the women who presented PPD (66.67%) had secondary education. The mean \pm SD salivary cortisol level was 183.2 ng/dl \pm 126.5, whereas the mean \pm SD salivary cortisol level in mothers with PPD was 166.7 ng/dl \pm 109.5 and without PPD was 141.3 ng/dl \pm 199.6, $p = 0.22$ table 2. When assessing the patients according to the default value for salivary cortisol used by the laboratory, was observed that 11 of postpartum women with PPD (61.11%) presented salivary cortisol levels below the reference

DISCUSSION

The postpartum period is characterized by the increased vulnerability of psychiatric disorders, however it is not known exactly which involvement have the neuroendocrine hormonal changes. Furthermore, this study examined a sample of 66 postpartum women divided into two groups according to the presence or absence of PPD. The groups were homogeneous in respect to age, parity, mode of delivery. In addition, the history of previous psychiatric disorder was more common among the mothers who presented PPD, suggests that previous psychiatric disorders are conditions that predispose to the development of PPD [12] (Taylor A

et al 2009). On the other hand, there is no consensus in the literature regarding the standardization of salivary cortisol in the postpartum period, and which cortisol values would lead to greater predisposition to PPD, however there is a greater tendency to consider that lower cortisol levels would be more related to PPD. Our findings found no significant difference between the mean \pm SD salivary cortisol level in both groups. The mean \pm SD salivary cortisol level in women with PPD was lower compared to other groups. The lack of significance may have been due to the small sample size. Nevertheless, we found that most women, who presented PPD, had the salivary cortisol referenced below.

CONCLUSION

Our study concludes that there was no difference between the values of cortisol among women who had PPD when compared with those who did not. Nevertheless, Psychiatric disorder previous to pregnancy was more associated with PPD.

REFERENCES

1. Parry BL, Sorenson DL, Meliska CJ, Basavaraj N, Zirpoli GG, Gamst A, et al. Hormonal basis of mood and postpartum disorders. *Curr Womens Health rep.* 2003;3:230-5.
2. Gold LH. Postpartum disorders in primary care: diagnosis and treatment. *Prim care.* 2002;29:27-41.
3. Leahy-Warren P, McCarthy G, Corcoran P. Postnatal depression in first-time mothers: prevalence and relationships between functional and structural social support at 6 and 12 weeks postpartum. *Archives of Nursing.* 2011;25:174-184.
4. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;28:3-8.
5. Austin MP, Tully L, Parker G. Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. *J Affect Disord.* 2007;101:169-74.
6. Righetti-valtema M, conne-Perread E, Bousquet A, Manzano J. Risk factors and predictive signs of postpartum depression. *J Affect Disord.* 1998;49:167-80.
7. Pope S, Watts J, Evans S, McDonald S, Henderson J. Postnatal depression: a systematic review of published scientific literature to 1999. NHMRC. Canberra; 2000.

8. Beck CT, Driscoll JW. Postpartum mood and anxiety disorders: a clinician's guide. 1.ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2006.
9. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4515-21.
10. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotrophin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestation at this time. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1912-17.
11. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallack JEC, Labate CM, Zuard AW. Reliability of the "Structured Clinical Interview for DSM IV-clinical version" translated into Portuguese. *Rev Affect Disord.* 2001;3:156-9.
12. Taylor A, Glover V, Marks M, Kammerer M. diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:1-5.

Table 1- Socio-demographic characteristics, obstetric history of somatic disease or psychiatric disorder

Variable	Total sample (n=66)(%)	Postpartum women with postpartum depression (n=33)(%)	Postpartum women without postpartum depression (n=33) (%)	P value*
Marital status				<i>P=0,5</i>
Married/live with the partner	48 (72,72)	25(75,75)	23(69,69)	
Single/divorced/widowed	18(27,27)	8(24,24)	10(30,3)	
Professional status				<i>P=0,38</i>
Employed	16(24,24)	10 (69,7)	6(18,18)	
Unemployed	50 (75,75)	23(30,3)	27 (81,82)	
Pregnancy				<i>P=1,0</i>
Unwished	25(37,87)	13(39,39)	12(36,36)	
Wished	41(62,12)	30(60,61)	21(63,64)	
Obstetric complications in pregnancy or at birth				<i>P=1,00</i>
Yes	23(34,84)	11(33,33)	12(36,36)	
No	43(65,15)	22(66,67)	21(63,64)	
Method of delivery				<i>P=0,80</i>
Vaginal birth	32(48,48)	17(51,51)	15(45,45)	
Cesarean section	34(51,51)	16(48,48)	18(54,55)	
Pediatric complications with the baby				<i>P=0,20</i>
Yes	24(36,36)	15(45,45)	9(27,27)	
No	42(63,63)	18(54,55)	24(72,73)	
Baby stay in hospital				<i>P=0,58</i>
Yes	19(28,78)	11(33,33)	8(24,24)	
No	47(71,21)	22(66,67)	25(75,76)	
Women with some somatic disease				<i>P=0,33</i>
Yes	12(18,18)	8(24,24)	4(12,12)	
No	54(81,81)	25(75,76)	29(87,88)	
Personal history of depression				<i>P=0,04</i>
Yes	11(16,66)	9(27,27)	2(6,06)	
No	55(83,33)	24(72,73)	31(93,94)	
Family history of depression				<i>P=0,76</i>
Yes	14(21,21)	8(24,24)	6(18,18)	
No	52(78,78)	25(75,76)	27(81,82)	

Table 2 – Salivary cortisol in mothers with and without postpartum depression

Variable	N	Min	Max	Media	Mediana	Desvio	<i>p</i>
Cortisol	66	43	673	183,2	137,5	126,5	0,223
Depression	33	43	604	166,7	126,0	109,5	
Normal	33	54	673	199,6	149,0	141,3	

Cortisol –ng/dl

ARTIGO III
ARTIGO ORIGINAL

ARTIGO III

ARTIGO ORIGINAL

Archives of Women's Mental Health

Impact Factor: 1813 (2010)

Authors: Ana Carla Montenegro, MD; Carla Zambaldi ,Phd; Amaury cantilino, Phd; Everton Botelho Sougey, Phd

SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH AND WITHOUT ANXIETY DISORDERS

INTRODUCTION

The postpartum period is a period where the occurrence of psychiatric disorders is highly prevalent (Gold et al, 2002). There are many risk factors for postpartum psychiatric disorders, among which stand out personal and family history of psychiatric disorders, socioeconomic factors, troubled family relationships and also factors related to delivery, biological, genetic and hormonal factors (Bloch et al, 2005) , depressive or anxious during pregnancy, stressful life events, low social support and conflictual marital relationship (Austin et al, 2007) .

There are few systematic studies of postpartum anxiety (Ross et al, 2003).The postnatal period increases the vulnerability for anxiety disorders. The changes in this period favor the emergence of mild anxiety (Cantilino et al, 2010). In addition, when anxiety is excessive and persistent, it can be characterized by pathological conditions (Ross et al, 2003). Moreover, the prevalence of generalized anxiety disorder in the general population ranges from 2% to 6% and the course is generally chronic. In a study conducted in Recife 400 women were interviewed with the MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Ross et al, 2003). It was observed that about 30% of them had at least one anxiety disorder. The most prevalent were generalized anxiety disorder (GAD) (16.5%), social phobia (11.2%) and obsessive compulsive disorder (9.0%) (Cantilino et al, 2009). In a survey in the United States, 68 mothers at eight weeks postpartum were interviewed using the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders) and it was observed prevalence rate of 4.4% GAD (Wenzel et al, 2003) . Another study of this same group, assessed in 147 women with similar methodology, found a prevalence rate of 8.2% GAD (Parry et al, 2005). Moreover, the postpartum is a relevant factor for the occurrence of disorders. It is believed that the prevalence of GAD among mothers is higher than in the general population (Cantilino et al, 2010). The clinical presentation of GAD is characterized by persistent anxiety or excessive worry. In addition to external and psychological factors, it is believed that the hormonal changes of pregnancy postpartum period influences the onset of these disorders, including gonadal and cortisol hormones (Parry et al, 2003).

Pregnancy is characterized by physiological elevation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) hormone. On the other hand, the HPA axis function during pre-pregnancy is progressively resumed after delivery. Cortisol appears to be a good biomarker of HPA activity. Moreover, the changes that occur during pregnancy and postpartum alter the

parameters used by the laboratory techniques to measure the cortisol. Furthermore, the persistence of cortisol-binding globulin (CBG) in the post-partum, changes the measurement of plasma cortisol (Keller-Wood et al, 2001). The use of salivary cortisol to assess the HPA axis has been widely studied, with sensitivity and specificity similar to those of the conventional methods (Papanicolaou et al, 2002).

The relationship between changes in the neuroendocrine axis and psychiatric disorders is known, however there are few reports in the literature regarding changes in the HPA axis in the puerperium and anxiety disorders (Cantilino et al, 2010). Some studies assessed cortisol and its relationship with anxiety disorders outside of the postpartum period. Studies suggest that there is a relationship between HPA activity and anxiety disorders. One study assessed in 18 individuals the effect of ACTH and serum cortisol throughout the day. Nine of them had obsessive compulsive disorder (OCD). It was found that both ACTH and cortisol were significantly higher in the group who had OCD (Kulge et al, 2007). Gustafsson et al evaluated the cortisol stress response among youth and adolescents who had OCD compared with the control group. It was observed that basal morning cortisol was higher among individuals who had OCD. On the other hand, the response to a stressor was significantly lower in the OCD group compared with the control (Gustafsson et al, 2008).

Some studies used the salivary cortisol to evaluate the axis in anxiety disorders. Vreeburg et al evaluated the association between various subtypes of anxiety and salivary cortisol. They assessed in 1427 people and divided them into three groups, namely participants without psychiatric disorders, with a history of anxiety disorders and currently with anxiety disorders (social phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder) associated or not with depression. The authors found a higher level of cortisol in the group with anxiety disorders, especially if associated with depression (Vreeburg et al, 2010).

The Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) was also associated with changes in cortisol. A study examined salivary cortisol in American Indians with and without PTSD and found that women who had PTSD had salivary cortisol levels significantly higher when compared with those who had no PTSD. This difference was not observed among men (Laudenslager et al, 2009).

The postpartum period is characterized by the increased vulnerability of psychiatric disorders, however it is not known exactly what is the involvement of neuroendocrine hormonal variations. The assessment of cortisol in postpartum women can be translated, in part, into hormonal characteristics in this period and into hormonal levels, which can be linked with a predisposition to psychiatric symptoms.

The present study aimed to compare the measurement of salivary cortisol, socio-economic and obstetric variables and comorbidity with depression, among women in Brazil, with and without anxiety disorders.

METHODS

The study selected puerperal women of the Institute of Integrative Medicine (IMIP), located in Recife, between January 2009 and May 2011. The women, who were selected, were between two and twenty six weeks postpartum, were older than eighteen years and were at the postnatal outpatient clinic from the Institute. The IMIP hospital is a philanthropic institution with a good reputation in the state of Pernambuco for maternal and child care.

Instruments

1. A questionnaire was used for collecting socio-demographic and obstetric data with the following information: age, marital status, education level, occupation type of delivery, time postpartum, parity, previous abortions, obstetric complications, complications with the baby, satisfaction with maternity.
2. For the diagnosis of various anxiety disorders was used the anxiety disorders section of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al 1998). In 2000 it was released in Brazil to its translation into Portuguese, and its reliability was assessed in study (Amorim et al, 2000) .
3. The SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders) is a semi-structured clinical interview based on diagnostic criteria of DSM-IV, considered the gold standard in scientific research for diagnosis of psychiatric disorders-I axis. The SCID was translated and validated in Brazil (Del-Bem et al, 2001).

Procedure

The selection of participants was conducted in the period between seven and eight o'clock in the morning. The sample was conducted for convenience from January 2009 to January 2010. The participants were invited and informed that the study consisted of an interview and collection of saliva for analysis of cortisol. After proper research ethics protocols, participants answered a standardized protocol that consisted of a questionnaire bio-socio-demographic data such as personal, pregnancy and delivery data, the newborn conditions such as weight, prematurity, MINI and a questionnaire to assess anxiety symptoms and SCD -I for assessment of depression. They were classified into two groups, namely those who have had some anxiety disorder and who have never had it.

After the interview, participants were instructed to perform the collection of saliva. The saliva was collected using a standardized instrument by the laboratory, which consisted of cotton, that should be placed in the mouth of the participant and maintained for about three minutes before it was removed. The material was packaged in plastic container and sent to the laboratory. The technique used for the estimation of cortisol was the High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

RESULTS

Characteristics of the sample

The study interviewed eighty-nine mothers. The average age of the sample was 26.22 years old and the average time was 93.2 days postpartum. Seventy-three percent (73%) of them were married or lived with her partner, twenty-seven percent (27%) of them were unemployed, thirty-nine point three percent (39.3%) of them had at least 2 children, eighty-one percent (81%) of them did not have any physical health problem and twenty-one point three percent (21.3%) of them had a history of psychiatric problems. Table 1 displays the socio-demographic characteristics, obstetric history, complications in the infant, and history of somatic disease or psychiatric disorders among the women with (n=59) e without (n=30) anxiety disorders.

Anxiety disorders in the postpartum

Fifty-nine women met diagnostic criteria for anxiety disorders using the MINI. Among them 45 women (76.27%) had generalized anxiety disorder, 11 women (18.64% of 59) panic

disorder, 17 women (28.81% of 59) social phobia, 8 women (13.56% of 59) stress disorder post-traumatic and 22 women (37.29%), obsessive compulsive disorder.

Comparison between mothers with anxiety disorders and control group

Thirty women did not meet criteria for anxiety disorder and were classified as control group. The average age of the group of mothers with anxiety disorders and control group was 26.47 years old (SD 6.12) and 26 years old (SD 6.57) $p = 0.66$, respectively. Moreover, seventy-two point eighty-eight percent (72.88%) of the participants who had anxiety disorders, namely 43 women, had depressive symptoms associated with anxiety disorders. On the other hand, in the control group of women without any anxiety disorder was not identified depression ($p < 0.0001$). Previous history of psychiatric disorder was present in 16 (27.12%) postpartum women who had anxiety disorders and only three (10%) in the control group ($p = 0.09$). In addition, complications with the baby after delivery was reported by 27 women (45.76%) of the group of anxiety disorders and seven women (23.3%) in the control group ($p = 0.06$). The average of days after delivery among mothers was 103.68 days and in the control group was 82.67 days ($p = 0.04$). The presence of chronic health problems (hypertension, diabetes mellitus) was more frequent in mothers with anxiety disorders ($p = 0.04$). There was no difference between the group with anxiety disorders and the control group regarding the number of children, income, education and history of psychiatric disorders.

Salivary cortisol in the anxiety disorders during the postpartum period

Saliva was collected from all participants, nevertheless it was possible the assessment of cortisol in only 66 participants, because the material collected from the other participants was insufficient to detect the hormone with this method. Among the participants with the assessment of salivary cortisol, 43 were in the group of mothers with anxiety disorders. Moreover, the mean cortisol in the group of participants with anxiety disorders was 175.53 (SD 124.33) and the control group was 197.3 (SD 132.12) $p = 0.38$. table 2

DISCUSSION

This study found no difference between the mean salivary cortisol between the group of mothers with anxiety disorders and the control group. This is the first study to evaluate salivary cortisol in mothers with anxiety disorders. During pregnancy there is a progressive

increase of corticotropin releasing hormone (CRH) and cortisol. However, after delivery, when there is a loss of placental (CRH), there is consequently a rapid decrease of CRH and cortisol. These hormonal change is important for the physiology of parturition (Kammerer et al, 2006). Furthermore, the recovery of HPA axis in the postpartum period is variable, the hypothalamic CRH is suppressed in the puerperium and normalizes on average at 12 weeks (Laudenslager et al, 2009) . It is believed that in addition to psychosocial factors, this change has also hormonal participation in postpartum psychiatric disorders. Some authors suggest that the variety of symptoms of psychiatric disorders in the postpartum period can have a relationship with the differences in the recovery of HPA activity (Kammerer et al, 2006). In our sample there was no difference in the behavior of the HPA axis, evaluated from the measurement of salivary cortisol, among the mothers who had anxiety disorders and those who did not. This variability in the recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function may be responsible for the lack of standard reference ranges in the puerperium.

The use of the measurement of salivary cortisol to assess the HPA axis in the postpartum period is more appropriate. Moreover, the measurement of hormones in saliva is a technique that reduces the effect of stress associated with blood collection by venipuncture. Furthermore, the postpartum period is characterized by behavioral changes related to stress. The hormonal response to stress in this period can be changed by physiological alterations of the HPA axis. However, the research of response to stress and postpartum are scarce and the correlation of the HPA axis with anxiety disorders are not well established. A study evaluated the response to stress among women in the postpartum period with OCD compared to healthy controls. It is showed a basal cortisol hyperactivity and no difference in the hormonal response to stress between the two groups (Mastorakos et al, 2000). The stress response, altered in the postpartum period, and the influence of anxiety disorders on this response, may hinder the assessment of cortisol in post-partum. Moreover, the complete isolation of the stress factors in postpartum for an accurate hormonal assessment is a challenge. In our study, the participants were under the same stressful environmental conditions to perform saliva collection. There was high frequency of anxiety disorders and depression (76.27%), however the small sample size precluded an assessment of cortisol in this group of mothers who had both disorders. The presence of comorbid anxiety in patients with depressive symptoms during the postpartum period is known. In the study conducted in Recife, where 400 women were interviewed, 29 were postpartum women who were diagnosed with depression, 26 of these (89.7%) had at least some comorbid anxiety disorder (Cantilino et al, 2009), similar to

this study. In this way, this rate seems higher than other subject of research. In a study that examined 56 mothers with PPD, we found 46% of anxiety disorder (Lord et al, 2011; Sharma et al, 2008). The high frequency of association of the two disorders in our study suggests that in the postpartum period, psychopathologies do not occur often in isolation.

The similarity of the means of salivary cortisol between groups of mothers with and without anxiety disorders in our study may have resulted from small sample for evaluation. The variability of HPA axis recovery itself in the postpartum period, and the influence of postpartum stress factors may have contributed to the results.

This study describes the characteristics of postpartum hormonal and psychopathology with and without anxiety disorders. It is observed that in this sample there was no difference between salivary cortisol levels between pregnant women with and without anxiety disorders. The knowledge of the hormonal changes that occur in the postpartum period, and its possible association with psychiatric disorders in this period is a topic of great interest in psychiatry.

Psychiatric disorders are diagnosed primarily by clinical alterations. There is no standardized diagnostic biomarkers. The standardization of cortisol in the postpartum psychiatric disorders is attempt to establish a laboratory parameter for diagnostic identification or the identification of risk for psychiatric disorders. Other studies should be developed for further clarification of hormonal involvement in the postpartum disorders.

REFERENCES

1. Gold LH. Postpartum disorders in primary care: diagnosis and treatment. *Prim care*. 2002;29:27-41.
2. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;28:3-8.
3. Austin MP, Tully L, Parker G. Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. *J Affect Disord*. 2007;101:169-74.
4. Ross LE, Gilbert Evans SE, Sellers EM, Romach MK. Measurement issues in postpartum depression part 1: anxiety as a feature of postpartum depression. *Arch Womens ment Health*. 2003;6:51-7.

5. Cantilino A, Zambaldi CF, Sougey EB, Rennó Jr J. Postpartum psychiatric disorders. *Rev Psiq Clin.* 2010;37:278-84.
6. Cantilino A. Depressão pós-parto: prevalência, pensamentos disfuncionais e comorbidade com transtornos ansiosos [tese]. Recife. Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
7. Wenzel A, Haugen EM, Jacson LC, Robinson K. prevalence of generalized anxiety at eight weeks postpartum. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6:43-9.
8. Wenzel A, Haugen EM, Jacson LC, Robinson K. Anxiety symptoms and disorders at eight weeks postpartum. *J Anxiety Disord.* 2005;19(3):295-311.
9. Parry BL, Sorenson DL, Meliska CJ, Basavaraj N, Zirpoli GG, Gamst A, Hauger R. Hormonal basis of mood and postpartum disorders. *Curr Womens Health Rep.* 2003;3:230-5.
10. Keller-Wood M, Wood CE. Pituitary-adrenal physiology during pregnancy. *The Endocrinologist.* 2001;11:159-170.
11. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol metab.* 2002;87:4515-21
12. Kulge M, Schussler P, Kunzel HE, Dresler M, Yassouridis A, Steiger A. Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;11:928-33.
13. Gustafsson PE, Gustafsson PA, Ivarsson T, Nelson N. Diurnal cortisol levels and cortisol response in youth with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology.* 2008;57:14-21.
14. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, Derij RH, Verhagen JC, van Dick R, Hoogendijk WJ, Smit JH et al. Salvary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med.* 2010;4:340-7.
15. Laudenslager ML, Noonan C, Jacobsen C, Goldberg J, Buchawald D, Bremen JD, Vaccarino V, Manson SM. Salivary cortisol among American Indians with and without posttraumatic stress disorder (PTSD): gender and alcohol influences. *Brain Behav Immun.* 2009;23:658-62.
16. Amorim P. Mini international neuropsychiatric interview (mini): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;3:106-15.

17. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallack JEC, Labate CM, Zuard AW. Reliability of the “Structured Clinical Interview for DSM IV-clinical version” translated into Portuguese. *Rev Affect Disord.* 2001;3:156-9.
18. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The hpa axis and perinatal depression: a hypothesis. *Arch Womens Ment Health.* 2006;9:187-96.
19. Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. *Postpartum-related disorders. Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:95-106.
20. Lord C, Hall G, Soares CN, Steiner M. Physiological stress response in postpartum women with obsessive-compulsive disorder: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;1:133-8.
21. Sharma V, Khan M, Corpe C, Sharma P. Missed bipolarity and psychoatriccomorbidity in women with postpartum depression. *Bipolar Disord.* 2008;10:742-47.

Table 1 Socio-demographic characteristics, obstetric history of somatic disease or psychiatric disorder

Variable	Total sample (n=89)(%)	Postpartum women with anxiety disorder (n=59)(%)	Postpartum women without anxiety disorders (n=30) (%)	P value*
Marital status				P=0,05
Married/live with the partner	65 (73,03)	42 (71,18)	23 (76,67)	
Single/divorced/widowed	24(26,97)	17 (28,82)	7 (23,33)	
Professional status				P=0,83
Employed	24(26,9)	16 (27,12)	8(26,67)	
Missing date	65 (73,1)	43(72,88)	22 (73,33)	
Pregnancy				P=0,26
Unwished	35(39,32)	26(44,07)	9(30)	
Wished	54(60,67)	33(55,93)	21(70)	
Obstetric complications in pregnancy or at birth				
Yes	34(38,2)	24(40,68)	10(33,33)	P=0,65
No	55(61,79)	35(59,32)	20(66,66)	
Method of delivery				P=1,00
Vaginal birth	45(50,56)	30(50,84)	15(50)	
Cesarean section	44(49,43)	29(49,15)	15(50)	
Weigth of the baby				P=0,08
≥2500 g	78(87)	54(93,1)	24(80)	
< 2500 g	(12,35)	4(6,9)	6(20)	
Pediatric complications with the baby				P=0,06
Yes	34(38,2)	27(45,76)	7(23,33)	
No	55(61,79)	32(54,24)	23(76,67)	
Baby stay in hospital				P=0,42
Yes	24(26,96)	18(30,51)	6(20)	
No	65(73,03)	41(69,49)	24(80)	
Women with some somatic disease				P=0,04
Yes	17(19,1)	15(25,42)	3(10)	
No	72(80)	44(74,58)	27(90)	
Personal history of psychiatric disorder				P=0,09
Yes	19(21,34)	16(27,12)	3(10)	
No	70(78,65)	43(72,88)	27(90)	
Family history of psychiatric disorder				P=0,31
Yes	25(28,08)	19(32,2)	6(20)	
No	64(71,9)	40(67,8)	24(80)	
Depression comorbity				P<0,0001
Yes	43(48,31)	43(72,27)	0	
No	46(51,68)	16(27,12)	30(100)	

Table 2- Salivary cortisol value among mother with and without anxiety disorders.

Variable	n	Min	Max	Media	Mediana	Desvio	<i>p</i>
Cortisol Postpartum women with anxiety disorder	30	43	656	188,5	137,5	143	<i>P=0,67</i>
Postpartum women without anxiety disorder	36	54	673	178,7	141	112,7	

Cortisol ng/dl

ARTIGO IV
ARTIGO ORIGINAL

ARTIGO IV

ARTIGO ORIGINAL

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil

QUALIS B1 NACIONAL

**SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH DEPRESSION
AND ANXIETY: A SERIES OF CASES**

**SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH DEPRESSION AND ANXIETY:
A SERIES OF CASES**

Ana Carla Montenegro^I ; Carla Fonseca Zambaldi^{II} ; Amaury Cantilino^{II} ; Everton Botelho Sougey^{II}

I Endocrinologist, MD, Affective Disorders Unit, Department of Neuropsychiatry, Federal
University of Pernambuco- Brazil

II Psychiatrist, Phd, Affective Disorders Unit, Department of Neuropsychiatry , Federal University of
Pernambuco-Brazil

Ana Carla Montenegro

anacarlpmontenegro@hotmail.com

Introduction

It has been observed that the postpartum is a vulnerable period woman's life to the development of mental disorders. The Postpartum Depression (PPD) is the most common mood disorder associated with the puerperium and refers to the diagnosis of a depressive episode without psychotic symptoms in the postpartum period (Pope et al 2000).

The main symptoms of PPD are depressed mood, for most of nearly every day, interest or pleasure is markedly decreased in nearly all activities, changes in sleep patterns and appetite, poor concentration, psychomotor agitation or retardation, fatigue, self-deprecating thoughts and thoughts on death. It is considered a public health problem, affecting 10-20% of the puerperal women (Pope et al 2000). Moreover, the PPD can cause significant negative impact on quality of women's life, family dynamics, the mother-infant interaction and emotional and cognitive development of child (Cantilino A et al 2006).

The clinical picture of GAD involves the persistent presence of excessive anxiety and worry, restlessness, fatigue, irritability, muscle tension and sleep disturbance (Halbreich U 2005).

Recently, generalized anxiety disorder (GAD), has also been best studied in the puerperium. Furthermore, the contemporary woman is placed in an environment of stress that causes anxiety. Moreover, the related stress in the postpartum period is compounded by the expectations and responsibilities of contemporary women (Cantilino A et al 2006).

In one study, 68 mothers by eight weeks postpartum were interviewed using the SCID (Structured Clinical Interview for Diagnostic Disorders and DSM IV (Statistical Manual of Mental Disorders). It was observed a prevalence rate of 4.4% of TAG (Del-Ben CM et al 2001; Wenzel A et al 2003). Indeed, the postpartum period may have contributed to the occurrence of this disorder. Another study evaluated 408 postpartum women and found an incidence of 1.9% to 3.1%, using the Diagnostic Interview Schedule (DIS) (Matheus S et al 2003). In particular, because of the unfavorable characteristics of the puerperium period, it is speculated that there may be a higher prevalence of GAD among women than among women in the general population (Cantilino A et al 2006).

The human pregnancy alters the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA). A progressive increase in cortisol levels throughout gestation, reaching higher levels in the last trimester of pregnancy. The production of placental corticotropin-releasing hormone (CRH) contributes to these changes on the HPA axis (Lindsay JR et al 2005).

The exposure to exogenous glucocorticoids during a period longer than two weeks can lead to suppression of the HPA axis. However, its normalization can last weeks or months. In addition, it is believed that the hypercortisolism of pregnancy would have magnitude and duration sufficient to cause adrenal suppression during the postpartum period, when does not have source of placental CRH (Magiakou MA et al 1998; Bloch M et al 2006). It is not known what the real influence of the HPA axis changes in the puerperium period in the physical and psychic health of the mother and her newborn.

There is no standardization for cortisol and puerperal period. It is not established whether the parameters used for non-puerperal women are suitable to be used to postpartum and if there is some value associated with the high predisposition to psychiatric disorders in this period (Lindsay JR et al 2005). Davis et al. found in a prospective study significantly lower salivary cortisol levels in the postpartum period, when compared to values during the last trimester of pregnancy. The cortisol appears to be a good biomarker of HPA activity. The use of salivary cortisol to assess the HPA axis is appropriate because it reflects the free fraction of serum cortisol. Furthermore, its concentration in saliva is independent of saliva flow (Lindsay JR et al 2006; Papanicolaou DA et al 2002).

Finally, in light of the foregoing, it seems important to evaluate the behavior of cortisol in postpartum women and understand their relationship with mood and anxiety disorders of this period. In conclusion, this study sought to demonstrate the level of salivary cortisol in a series of 11 puerperal women and identify depressive and anxiety disorders associated with the period.

SERIES DESCRIPTION

Participants

The study selected puerperal women of the Institute of Integrative Medicine (IMIP), located in Recife, Brazil between January and February 2008. The women, who were selected, were between two and twenty six weeks postpartum, were older than eighteen years and were at the postnatal outpatient clinic from the Institute.

The IMIP hospital is a philanthropic hospital with a good reputation in the state of Pernambuco for maternal and child care. The IMIP hospital also receives patients from other states in northeastern Brazil.

The selection was made at the postnatal outpatient clinic from the IMIP in the mornings (between seven and eight hours).

The participants were invited and informed that the study consisted of an interview and collection of saliva for analysis of cortisol. In addition, the participants signed an informed consent form, which was approved by the ethics committee of the institution.

The data on patients were collected from a bit was used a socio-demographic questionnaire, which contained information about the participant's personal data such as age, marital status, current health status and duration of pregnancy. A questionnaire were acquired containing obstetric information on complications of delivery, on route of delivery and on conditions at birth, such as weight and need for hospitalization of the newborn. Moreover, the presence of depressive disorder was assessed with the SCID-I, and anxiety disorders were detected by MINI (Amorim P et al, 2000). In particular, both of them included the DSM IV.

After the interview, the participants were asked to perform the collection of saliva by cotton, that is suitable for the procedure. In addition, all participants were instructed to put the cotton under the tongue and wait about 3 minutes to remove it, in order to soak the cotton. Finally, the material was packaged in appropriate plastic container, forwarded to the laboratory and analyzed by electrochemiluminescence.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the statistical program STATA (Data Analysis and Statistical Software). The comparison between means was made using the chi-square test and the significance level was 5%.

RESULTS

The data such as age of mothers, the characteristics of newborns and the postpartum period are shown in Table 1. The average age of participants was 26.9 years (SD=5.28). Moreover, six in eleven (54 %) interviewed postpartum women had GAD and the same percentage had PPD. In addition, four participants had associated anxiety and depression. The newborns had an average of 3000 grams (SD=487.64). The mean salivary cortisol collected from participants was 0.15 mcg / dl (SD= 0.67), considering a reference value between 0.14 and 0.73 mcg / dl. Thus, seven (63%) participants had less than the threshold value. Furthermore, the participants who had normal levels of cortisol, only two of them had a value of salivary

cortisol greater than 0.2 mcg / dl. Moreover, it was found that participants, who had generalized anxiety disorder, when the observed disorders were related to the values of cortisol, then seven of them had referenced salivary cortisol value below the normal reference range. The same percentage of salivary cortisol was observed in patients with depression.

DISCUSSION

The knowledge about the hormonal changes during the puerperium, and its correlation with mental disorders is the subject of interest to evaluate a possible causal relationship between them. However, this study was limited to describe the pattern of cortisol in a sample of postpartum women treated at IMIP.

This study found a salivary cortisol average of 0.15 mcg / dl, which corresponds to the lower limit of normal value. It is seen that most women had low cortisol level and only three women had normal levels of cortisol. On the other hand, due to the location where the cortisol was collected, a waiting room for neonatal consultation, ie, an environment of stress, expected to find higher cortisol values. It is believed that the axis of women in the postpartum period is changed, especially its response to stress. In addition, a possible explanation for this occurrence is the loss of placental CRH source in postpartum, resulting in temporary reduction of the HPA axis response to stress (Abou-Saleh MT et al, 1998). In conclusion, the present study is limited to describing the data were obtained. However, the average value of cortisol in this series is compatible with the described literature, i.e. a state of low hormone by loss of extra placental source. The low level of cortisol might be the normal standard of the axis in the puerperium (Bloch M et al, 2005).

In assessing the interest of participants to get pregnant (table 1), can be observed that most women wanted to get pregnant, therefore does not seem, that the no motivation to become pregnant could have changed the mood and the occurrence of anxiety in the postpartum.

Furthermore, six of the participants had depression and anxiety during the interview. In all of them, the symptoms were not present before pregnancy. It suggests that the pregnant-puerperal period or some biological alteration present in it, could actually be a trigger factor. A study demonstrated that women who had hyperreactivity in the HPA axis during pregnancy, as measured by elevated cortisol, had postpartum blues with greater intensity and willingness to depression. Nevertheless, in this study, only three participants with generalized anxiety disorder, who had suffered a complication during pregnancy, have not been evaluated

other causes, that could have led to a state of hyperreactivity of the neuraxis during pregnancy. It's important to note that a more detailed research about other stressing factors, mainly psychological, could add information about pregnancy.

On the other hand, there is in the literature description of *more* incidence of prematurity and low birth weight in women who develop postpartum depression, which can not be verified in this group. It is believed that hormonal factors during pregnancy, which predisposed to postpartum depression, could influence the development of the fetus weigh (Erickson K et al, 2001).

Finally, in this study, due to small sample size and cross-sectional analysis of data the assessments of the findings are limited. The assessment of cortisol, in the postpartum mood disorders and in the prospective studies, would be needed for a better interpretation of the neuroendocrine influence on the mental health of mothers.

Bibliography

1. Pope S, Watts J, Evans S, McDonald S, Henderson J. Postnatal depression: a systematic review of published scientific literature to 1999. NMRC. Camberra; 2000.
2. Cantilino A, Zambaldi C, Sougey EB, Rennó Jr J. Postpartum psychiatric disorders. Rev Psiq Clin. 2010(6):278-84.
3. Halbreich U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low weight and postpartum depressions -the need for interdisciplinary integration. J Obstet Gynecol. 2005(193):1312-22.
4. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallack JEC, Labate CM, Zuard AW. Confiabilidade da "entrevista clínica estruturada para o DSMIV- versão clínica" traduzida para o português. Rev Bras Psiquiatr. 2001(3):156-9.
5. Wenzel A, Haugen EN, Jackson LC, Robinson K. Prevalence of generalized anxiety at eight weeks postpartum. Arch women Ment health. 2003;(1);43-9.
6. Matheus S, Barnett B, Howie P, Kavanagh DJ. Diagnosing postpartum depression in mothers and fathers whatever happened to anxiety? J Affect Disord. 2003(74);139-47.
7. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. Endocrine Reviews. 2005(6):2004-25.
8. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotrophin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestation at this time. J Clin

- Endocrinol Metab. 1996(81):1912-17.
9. Bloch M, Rotenberg, MD, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006(28):3-8.
 10. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002(87):4515-21.
 11. Amorim P. Mini international neuropsychiatric interview (mini): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000(3):106-15.
 12. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1998(23):465-75.
 13. Bloch M, Rubinow DR, Schmidt PJ, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza. Cortisol response to ovine corticotropine-releasing hormone in model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005(90):695-701.
 14. Erickson K, Thorsen P, Chrousos G, Grigoriadis DE, Khongsaly O, McGregor J, Schulkin J. Preterm birth: associated neuroendocrine, medical, and behavioral risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001(86):2544-52.

Tabela 1-Biosocio demographic, obstetric data and cortisol level of 11 cases

Case	Complications in pregnancy	want to get pregnant	marital status	Parity (number of children)	Age newborn (days)	Weight (grams)	Post-partum period	Type of delivery (months)	Depression	Anxiety disorder	Salivary cortisol (mcg/dl)
1	+	+	married	1	25	2920	2	Cesarean	-	-	0,31
2	+	+	living together	2	23	2440	1	transp.	-	-	0,21
3	+	+	living together	3	39	3100	3	Cesarean	-	+	0,12
4	-	+	single	4	30	3300	2	transp.	+	+	0,10
5	-	-	living together	2	24	3200	2	transp.	+	+	0,20
6	-	+	living together	2	24	2900	2	transp.	-	-	0,10
7	-	-	living together	1	24	3000	5	transp.	+	-	0,13
8	-	+	married	1	21	3480	3	Cesarean	-	+	0,10
9	-	-	single	1	23	2455	3	transp.	+	-	0,12
10	+	-	living together	3	33	3640	2	transp.	+	+	0,10
11	+	-	living together	3	27	2000	3	Cesarean	+	+	0,19

+=present; -=absent; Transp=transpelvic;

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou um total de 89 mulheres no pós-parto. Todas as participantes foram submetidas à entrevista para diagnóstico de depressão e dos transtornos de ansiedade e realizada a coleta da saliva para dosagem do cortisol. A entrevista ocorreu entre oito e oito e trinta da manhã. A técnica laboratorial inicial para a avaliação do cortisol foi a Eletroquimioiluminescência, entretanto após a coleta das 11 primeiras participantes, o laboratório da pesquisa substituiu a técnica de dosagem hormonal pela Cromatografia líquida/Espectometria, um método cuja acurácia diagnóstica é superior ao primeiro. Setenta e oito mulheres obtiveram a avaliação do cortisol pela técnica de Cromatografia líquida. Dentre estas, a saliva de 12 participantes foi insuficiente para medir o cortisol. As participantes não foram contatadas para uma nova dosagem da saliva, tendo em vista a possibilidade de alterar as condições ambientais que foram semelhantes entre todas as participantes no momento da primeira coleta.

Nesta amostra de mulheres, 89 puérperas, 46 mulheres (51,7%) apresentavam idade entre 20 e 29 anos. A maioria (73%) tinha um companheiro (casadas ou moravam junto) e 73% não trabalhavam. Com relação ao parto, 49,4% foram cesariana e 50,6% vaginais. Em 38,2% houve alguma complicação obstétrica, como hipertensão, hemorragias, necessidade de cesariana de urgência. Em 27 % houve complicações com o recém-nascido como prematuridade, baixo-peso, problemas respiratórios, má formações e necessidade de internação. A gravidez foi desejada em 60,7% do total da amostra e em 55,8% das mulheres que apresentaram depressão pós-parto. Tabela 1 mostra as principais características do total das participantes

Do total da amostra, 42 (47,19%) puérperas apresentaram critério diagnóstico para depressão pós-parto e 66,29% apresentaram critérios para ao menos um transtorno de ansiedade. O transtorno de ansiedade mais freqüente na amostra foi transtorno de ansiedade generalizada (76,27%) e todas as participantes com depressão diagnosticada, apresentaram ao menos um transtorno de ansiedade.

História depressão esteve presente em 9 (27,7%) das 33 participantes deprimidas e em 2 (6,06%) 33 puérperas sem depressão pós-parto ($p=0,04$). As médias das idades (anos) das participantes com e sem depressão pós-parto foram 26,94 e 25,55 respectivamente com um de $p=0,34$. A média de dias de pós-parto entre as participantes com e sem depressão pós-parto foi de 97,53 dias.

Tabela 1- Características biosociais das participantes da amostra

Variáveis	N	%
Total de participantes	89	100
Idade (anos)		
<20	13	14,6
20-29	46	51,7
>30	30	33,7
Estado Civil		
Casada	27	30,3
Mora junto	38	42,7
Solteira	24	27,0
Escolaridade		
Fundamental Incompleto	20	22,5
Fundamental Completo	2	2,3
Médio Incompleto	27	30,3
Médio Completo	34	38,2
Superior Incompleto	4	4,5
Superior Completo	2	2,3
Trabalha		
Sim	24	27,0
Não	65	73,0
Renda Familiar		
1 salário	50	56,8
1/5 salários	37	42,1
>5 salários	1	1,1

Tabela 2- Características da concepção, gestação e parto das participantes da amostra

Tratamento para engravidar		
Sim	4	4,5
Não	85	95,5
Abortamento prévio		
Sim	16	18
Não	73	82
Nº Filhos anterior		
Nenhum	5	6,2
1	41	50,6
2	20	24,7
3	12	14,8
4	2	2,5
5	1	1,2
Gravidez desejada		
Sim	54	54
Não	35	35
Complicação na gravidez		
Sim	34	38,2
Não	55	61,8
Tipo de Parto		
Cesário	44	49,23
Normal/Fórceps	45	50,56
Internamento do bebê		
Sim	24	55
Não	65	73

Na presente amostra o desejo da gravidez, o tipo de parto, as complicações durante a gestação ou parto, a história de internamento do bebê, o status de relacionamento não foram mais frequentes entre as participantes com depressão.

A média do cortisol salivar foi semelhante entre os grupos com depressão pós-parto e sem depressão pós-parto.

O objetivo do estudo foi avaliar o comportamento do eixo neuroendócrino, através da medida do cortisol salivar nos transtornos depressivos do puerpério. A intenção da pesquisa era verificar se a medida do cortisol salivar diferia entre os grupos com e sem transtornos psiquiátricos. Esperávamos encontrar um nível de cortisol salivar menor nas puérperas com depressão pós-parto, devido às teorias da literatura que apontam para o estado de hipocortisolismo como predisponente para a DPP. O estudo verificou uma média e uma

mediana do cortisol salivar menor no grupo das deprimidas quando comparadas ao controle, mas sem significância e apresentando uma grande variabilidade de valores.

A padronização dos hormônios do neuroeixo no puerpério pode surgir como uma nova ferramenta diagnóstica para os transtornos psiquiátricos no pós-parto. O cortisol salivar poderia funcionar como instrumento simples de triagem ambulatorial para as pacientes de risco para DPP e transtornos de ansiedade. As condições ambulatoriais para este fim foram estabelecidas no momento da coleta. A amostra apesar de significativa para a avaliação analítica, provavelmente foi insuficiente para demonstrar diferença entre os valores. Fatores de confundimento, como a variabilidade do grau de estresse de cada participante e variações intra-insaio podem ter contribuído para os resultados.

O estudo é pioneiro quanto à avaliação do cortisol salivar nos transtornos ansiosos e a utilizar técnica de Cromatografia para a medida cortisol salivar para depressão pós-parto. Os transtornos psiquiátricos são diagnosticados basicamente pelas alterações clínicas, não há marcadores biológicos diagnósticos padronizados. A padronização do cortisol nos transtornos psiquiátricos é uma tentativa de estabelecer um parâmetro laboratorial para diagnóstico psiquiátrico. Outros estudos utilizando o cortisol deverão ser desenvolvidos para uma avaliação mais extensa da participação neuroendócrina na etiopatogenia das psicopatias puerperais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1998(23):465-75.
2. Amorim P. Mini international neuropsychiatric interview (mini): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000(3):106-15.
3. Adewuya AO, Ologun YA, Ibigbami OS. Post-traumatic stress disorder after childbirth in nigerian women: prevalence and risk factors. *BJOG*. 2006(113):284-88.
4. Beck CT, Driscoll JW. Postpartum mood and anxiety disorder: a clinician's guide. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2006.
5. Bloch M, Rotenberg, MD, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006(28):3-8.
6. Bloch M Rubinow DR, Schmidt PJ, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza. Cortisol response to ovine corticotropine-releasing hormone in model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005(90):695-701.
7. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005(30):846-56.
8. Cantilino A. depressão pós-parto: prevalência, pensamentos disfuncionais e comorbidade com transtornos ansiosos [tese]. Recife. Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
9. Carrol BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatric Scand Suppl*. 2007(433):90-103.
10. Corwin EJ, Brownstead J, Barton N, Heckard S, Morin K. The impact of fatigue on the development of postpartum depression. 2005(5):577-86.
11. Cox JL, Holden JM, Sagovosky R. Detection of postnatal depression: development of 10-item edinburg postnatal depression scale. *British Journal of Psychiatry*. 1987(150):782-86.
12. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallack JEC, Labate CM, Zuard AW. Confiabilidade da "entrevista clínica estruturada para o DSMIV- versão clínica" traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001(3):156-9.
13. Erickson K, Thorsen P, Chrousos G, Grigoriadis DE, Khongsaly O, McGregor J, Schulkin J. Preterm birth: associated neuroendocrine, medical, and behavioral risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001(86):2544-52.

14. Fan F, Zou Y, Ma A, Yue Y, Mao W, Ma X. Hormonal changes and somatopsychologic manifestation in the first trimester of pregnancy and postpartum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009(1):46-9.
15. Gold LH. Postpartum disorders in primary care: diagnosis and treatment. *Prim Care.* 2002(29):27-41.
16. 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.
17. Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology.* 2006(11):1-7.
18. Gonzalez A, Jenkins JM, Steiner M, Fleming AS. The relation between early life adversity, cortisol awaking response and diurnal salivary levels in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology.* 2009(34):76-86.
19. Halbreich U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low weight and postpartum depressions -the need for interdisciplinary integration. *J Obstet Gynecol.* 2005(193):1312-22.
20. Halligan SL, Herbert J, Goodyer I, Murray L. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. 2006(1):40-6.
21. Harris B, Lovet L, Newcombe RG, Read GF, Waliker R, Riad-Fahmy D. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *BMJ.* 1994(308)949-53.
22. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord.* 2004(80):65-73.
23. Jolley SN, Elmore S, Barnard KE, Carr DB. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. *Biol Res Nurs.* 2007(3)210-22.
24. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The hpa axis and perinatal depression: a hypothesis. 2006(4):187-96.
25. Keller-Wood M, Wood CE. Pituitary-adrenal physiology during pregnancy. *The endocrinologist.* 2001(3):159-70.
26. Kluge M, Schussler P, Kunzel HE, Drsler M, Yassouridis A, Steiger A. Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder. 2007(11):928-33.

27. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Vallejo J. Female reproductive cycle and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005(66):428-35.
28. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocrine Reviews*. 2005(6):2004-25.
29. Lord C, Hall G, Soares CN, Steiner M. Physiological stress response in postpartum women with obsessive-compulsive disorder: a pilot study. 2011(1):133-8.
30. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotrophin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestation at this time. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996(81):1912-17.
31. 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*. 2006(81):1912-17.
32. Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. *Postpartum-related disorders*. *Ann N Y Acad Sci*. 2000(95):95-106.
33. Meulenberg PMM, Hofman JA. Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin Chem*. 1990(36):70-75.
34. Nierop A, Bratsikas A, Zimmermann R, Ehlert U. Are stress-induced cortisol changes during pregnancy associated with postpartum depressive symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2006(6):931-37.
35. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. 2003(43):60-66.
36. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002(87):4515-21.
37. Parry BL, Sorenson DL, Meliska CJ, Basavaraj N, Zirpoli GG, Gamst A, Hauger R. Hormonal basis of mood and postpartum disorders. *Curr Womens Health Rep*. 2003(3):230-5.
38. Rich-Edwards JW, Mohllajee AP, Kleinman K, Hacker MR, Majzoub J, Wright RJ, Gillman MW. Elevated midpregnancy corticotropin-releasing hormone is associated

- with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008(5):1946-51.
39. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998(59) 20:34-57.
 40. Taylor A, Glover V, Marks Maureen M, Kammerer. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2009(34):1-5.
 41. Warren PL, McCarthy G. Postnatal depression: prevalence, mothers' perspectives and treatments. *Archives of Psych Nursing.* 2007(2)91-100.
 42. Wenzel A, Haugen EN, Jacson LC, Robinson K. Prevalence of generalized anxiety at eighth weeks postpartum. *Arch Women Ment Health.* 2003(1):43-9.
 43. Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotrophin-releasing hormone in human pregnancy. 2009(2):162-9.

ANEXO A

QUESTIONÁRIO BIOSÓCIODEMOGRÁFICO

Data de realização da entrevista: ____/____/____

Local: _____

1. Qual foi a data do nascimento do bebê? ____/____/____

2. Está com quanto tempo de pós-parto? _____

3. Qual foi o peso do bebê ao nascer? _____

4. Qual foi o tipo do parto? Normal () Cesariano () A fórceps ()

5. Você teve alguma complicação durante a gravidez ou o parto?

Sim () Não () Se sim, qual? _____

6. O seu bebê teve algum tipo de complicação logo após o nascimento? Sim () Não ()

7. O seu bebê precisou ficar internado logo após nascer? Sim () Não () Por quanto tempo? ____

8. A gravidez foi desejada? Sim () Não ()

9. Contando com o último, quantos filhos você já teve? _____

10. Você já teve abortamento espontâneo? Sim () Não ()

11. Você precisou realizar algum tratamento para engravidar? Sim () Não ()

Qual? _____ Por quanto tempo? _____

12. Qual é a sua idade? ____ anos

13. Qual o seu estado civil? Solteira () Casada () Mora junto com o companheiro ()
Viúva () Separada ()

14. Qual a sua escolaridade? Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Fundamental Completo ()
Ensino Médio Incompleto () Ensino Médio Completo ()
Ensino Superior Incompleto () Ensino Superior Completo ()
Pós-graduação ()

15. Você trabalha? Sim () Não () Qual sua ocupação? _____

16. Qual a sua renda familiar? Até um 1 salário mínimo () Mais de 1 e até 5 salários ()

Mais de 5 e até 10 salários () Mais de 10 e até 20 salários ()

Acima de 20 salários ()

17. Quantas pessoas dependem desta renda? _____ pessoas

18. Você tem algum problema de saúde? Sim () Não () Qual? _____

19. Você tem história de algum transtorno psiquiátrico? Sim () Não () Qual? _____

20. Na sua família, alguém tem ou teve história de transtorno psiquiátrico? Sim () Não ()

ANEXO B

MÓDULO SCID-I PARA DEPRESSÃO

() A1 – humor deprimido

No mês passado...

...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?)

SE SIM: Quanto tempo isso durou? (Pelo menos 2 semanas?)

() A2 – perda de interesse e prazer

...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava?

SE SIM: Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)

PARA PROSSEGUIR PELO MENOS A1 OU A2 TEM DE SER +

() A3 - ...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?)

SE NÃO: Como estava o seu apetite? (E em comparação ao seu apetite habitual? Você teve que se forçar a comer? Comia (mais/menos) que o seu normal? Isso ocorria quase todos os dias?)

() A4 - ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais, OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?)

() A5 - ...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

() A6 - ...como estava a sua disposição? (Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?)

() A7 -...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

() A8 - ...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferiria? Quase todos os dias?)

SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

() A9 _ ...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar?

SE SIM: Você fez alguma coisa para se matar?

() A10 – pelo menos 5 de A1 a A9 são +

ANEXO C

MINI PARA TRANSTORNO DE PÂNICO

TRANSTORNO DO PÂNICO

E1 – Sintomas de pânico

Você tem tido crises durante as quais se sente subitamente ansiosa, assustada ou muito desconfortável? ...essas crises atingem a máxima intensidade em 10 minutos?

E2-...crises ocorreram de forma imprevisível, aparentemente sem que nada tivesse provocado?

E3 ...tem tido medo intenso de ter outras crises?... preocupada com as possíveis consequências dessas crises? ...já tem durado pelo menos 1 mês?

E4- Características das crises:

- a) ...palpitação
- b) ...transpiração
- c) ...contrações musculares
- d) ...dificuldade para respirar
- e) ...sufoco, nó na garganta
- f) ...dor ou desconforto no peito
- g) ...náuseas, desconforto no estômago
- h) ...tontura
- i) ...impressão das coisas a volta estranhas
- j) ...medo de enlouquecer
- k) ...medo de morrer
- l) ...sensação de formigamento
- m) ...calafrio ou calor

Já teve isso no passado? Se SIM, quantas vezes?

AGORAFOBIA

() F1 –Presença de agoraphobia

...se sente ansiosa em lugares onde seja difícil sair ou pedir ajuda? ... multidão, estar longe de casa, estar sozinha em casa, sobre uma ponte ou engarrafamento? Se SIM

() ...tem tido tanto medo dessas situações que evita essas situações?

ANEXO D

MINI PARA TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

I1- Sintomas de Estresse Pós-Traumático

..viveu ou foi testemunha de algum acontecimento extremamente traumatic no qual houve morte, ameaça de morte ou ferimento grave? Se SIM

I2 Durante o último mês, tem pensado frequentemente nesses acontecimento de modo a causar sofrimento, ou tem sonhado com ele...tem impressão de revive-lo?

I3 Sintomas do TEPT, durante o último mês:

- a) ...Tentou não pensar nesse acontecimento?
- b) ...dificuldade em lembrar-se exatamente do que passou?
- c) ...perda de interesse pelas coisas?
- d) ...desligada, impressão de ser uma pessoa estranha?
- e) ...dificuldade em sentir as coisas, incapacidade de sentir carinho, amor?
- f) ...impressão que não seria a mesma?

I4 Durante o último mês:

- a) ...dificuldade em dormir
- b) ...irritável, raiva fácil?
- c) ...dificuldade em concentrar-se
- d) ...nervosismo?
- e) ...sobressaltada?

I5 Durante o último mês, esses problemas tem incomodado significativamente nas suas atividades cotidianos, nas suas relações sociais (inclusive com o bebê)

ANEXO E

MINI PARA FOBIA SOCIAL

G1- Sintomas de fobia social

...situações sociais, falar em grupo de pessoas, comer com outras pessoas, escrever quando alguém está olhando, realizar os cuidados com o bebê? Se SIM (pelo menos 1 mês).

G2...acha que esa ansiedade ou medo são injustificados?

G3...o medo dessas situações sociais faz com que as evite?

G4...o medo provoca sofrimento muito grande ou perturba você nas suas relações sociais ou no trabalho?

ANEXO F

MINI PARA TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPLUSIVO

H1- Sintomas de obsessão

No mês passado....

...você tem tido pensamentos, impulses ou imagens desagradáveis (Pensamentos intrusivos que invadem a mente) ...ideia que o bebê está sujo, medo de agredir alguém ou o bebê...dúvidas frequentes e incontroláveis... necessidade de colecionar ou ordenar coisas.

Se SIM

H2...você tentou resisitir a essas ideias, ignorá-las?

H3...acha que são frutos do seus próprios pensamentos?

H4 –Sintomas de compulsão

No mês passado...

...tem tido necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir de fazelas...lavar as mão sem parar, verificar coisas sem parar (ver se desligou a luz, apagou o fogão)

H5 ...acha essas ideias invasivas e/ou comportamentos repetitivos irracionais?

H6...(interferência com o cotidiano)...acha que essas ideias e/ou comportamentos repetitivos a perturbam nas suas atividades diárias?...ocupam mais de 1 hora por dia?

ANEXO G

MINI PARA TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1-Sintomas de ansiedade

Nos últimos 6 meses...

...excessivamente preocupada ou ansiosa em relação a problemas da vida cotidiana?
...preocupa-se demais com tudo?...quase todos os dias?

O2...dificuldade para controlar essas preocupações ou ela impede~de se concentrar no que você tem que fazer?

O3...características dos sintomas

- a) ...agitada, tensa, nervos a flor da pele
- b) ...músculos tensos
- c) ...cansada, fraca ou facilmente exausta
- d) ...dificuldade em concentrar-se ou esquecimentos frequentes
- e) ...irritável
- f) ...problemas com o sono

ANEXO H

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro para os devidos fins de participação em pesquisa, na condição de sujeito/representante legal do sujeito da pesquisa, que fui devidamente esclarecida sobre o projeto de pesquisa intitulado:

Avaliação do cortisol salivar em puérperas com e sem depressão pós-parto.

Fui informada que os projetos foram desenvolvidos pela pesquisadora Ana Carla Montenegro, do curso de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE.

Os seguintes aspectos foram destacados:

- O projeto tem como objetivo avaliar os níveis do cortisol no puerpério
- Avaliar se há alteração dos níveis do cortisol nas puérperas que apresentem transtornos psiquiátricos quando comparadas com puérperas sem transtornos.
- Terei liberdade para me recusar a participar ou retirar meu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem a penalidade alguma e sem prejuízo ao meu cuidado.
- Terei garantia de sigilo quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

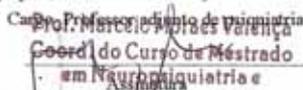
Declaro que, após convenientemente esclarecida pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar desta pesquisa.

Recife, _____ de _____ de 20__

Assinatura da declarante

Assinatura do representante

ANEXO I

1. Projeto de Pesquisa: Avaliação do Cortisol Salivar em Puérperas com e sem Depressão pós-parto.			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) 4.01-Medicina		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) D
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções)			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro : Total: 60	10. Grupos Especiais : <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrilho /Feto () Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()		
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: Ana Carla Peres Montenegro			
12. Identidade: 04864015	13. CPF.: 02734263467	19. Endereço (Rua, n.º): Dr Vicente Meira, 180/1903	
14. Nacionalidade: brasileira	15. Profissão: Médica	20. CEP: 52020-130	21. Cidade: Recife 22. U.F. PE
16. Maior Titulação: Mestre	17. Cargo Médica	23. Fone: (81) 32313976-87584004	24. Fax:
18. Instituição a que pertence: Universidade Federal de Pernambuco		25. Email: anacarlasmontenegro@hotmail.com	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p> <p>Data: <u>13/06/07</u></p> <p style="text-align: right;">  Assinatura Ana Carla Montenegro Engenheira Cl. Médica CRM/13118 </p>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Universidade Federal de Pernambuco		29. Endereço (Rua, nº): Av. Prof Moraes Rego, 1235 Cidade Universitária	
27. Unidade/Órgão: Departamento de Neuropsiquiatria		30. CEP: 50670-901	31. Cidade: Recife 32. U.F. PE
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)		33. Fone:	34. Fax.:
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição) : Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução</p> <p>Nome: <u>Dr Everton Botelho Sougey</u></p> <p>Data: <u>13/06/07</u></p> <p style="text-align: right;">  Assinatura Prof. Marcelo Moraes Varella Coordenador do Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria e Psiquiatria Não se aplica (x) </p>			
PATROCINADOR			
36. Nome:		39. Endereço	
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade: 42. UF
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: <u>13/06/07</u>	46. Registro no CEP: <u>148/2007</u>	47. Conclusão: Aprovado (x) Data: <u>04/07/07</u>	48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / / Data: / /			
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: / /		53. Coordenador/Nome Assinatura Anexar o parecer consubstanciado	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente :	56. Data Recebimento :	57. Registro na CONEP:	
55. Processo :			
58. Observações:			

ANEXO J

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO DE REVISÃO “**TRANSTORNOS DE HUMOR NO PÓS-PARTO E CORTISOL: REVISÃO DA LITERATURA**” NO JORNAL BRASILEIRO DE PSIQUIATRIA

• **Recebimento do artigo JBP#74_11**

Jornal Brasileiro de Psiquiatria

editora@ipub.ufrj.br

Para Ana Carla Montenegro

De: **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** (editora@ipub.ufrj.br)

Prezada Sra Ana Carla Montenegro,

Recebemos o artigo "TRANSTORNOS DE HUMOR NO PÓS-PARTO E CORTISOL: REVISÃO DA LITERATURA." e agradecemos. No entanto, falta incluir na folha de rosto o título resumido. O referido manuscrito recebeu o número de protocolo JBP#74_11 e está será encaminhado para os nossos revisores.

Atenciosamente

Karoline Gomes Secretária

Editores Prof. Antônio Egídio Nardi Prof. Leonardo Franklin da Costa Fontenelle

ANEXO L

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL “SALIVARY CORTISOL IN WOMEN WITH AND WITHOUT POSTPARTUM DEPRESSION” NO JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.

Journal of Psychosomatic
Obstetrics and Gynecology

informa
healthcare

18-Jan- 2012

Dear Dr Montenegro:

WITHOUT POSTPARTUM DEPRESSION" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. Your manuscript ID is DPOG-2012-0005.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/dpog> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/dpog>.

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology.

Sincerely,

Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology Editorial Office

ANEXO M

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL “SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH AND WITHOUT ANXIETY DISORDERS” NO ARCHIVES OF WOMEN’S MENTAL HEALTH

Submissions Being Processed for Author Ana Carla Montenegro, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display results per page.

<p>Action Links View Submission Send E-mail</p>		<p>SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH AND WITHOUT ANXIETY DISORDERS</p>	<p>16 Jan 2012</p>	<p>16 Jan 2012</p>	<p>New Submission</p>
<p>Action</p>	<p>Manuscript Number</p>	<p>Title</p>	<p>Initial Date Submitted</p>	<p>Status Date</p>	<p>Current Status</p>

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display results per page.

ANEXO N

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL “**SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH DEPRESSION AND ANXIETY: A SERIES OF CASES**”

NA REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL

Prezado (a) Dr. (a) **Ana Carla Montenegro,**

Acusamos o recebimento do seu manuscrito n.º **2403/2011 “SALIVARY CORTISOL IN PUERPERAL WOMEN WITH DEPRESSION AND ANXIETY: A SERIES OF CASES”** submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

Agradecemos a sua colaboração com a Revista.

Atenciosamente,

Danyelle Brayner

Secretária

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil

Rua dos Coelhos, 300

