

## **ALTERAÇÕES DOS HORMÔNIOS CORTISOL, PROGESTERONA, ESTROGÊNIO, GLICOCORTICÓIDES E HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROFINA NA DEPRESSÃO PÓS-PARTO**

### **CHANGES IN CORTISOL, PROGESTERONE, ESTROGEN, GLYCOCORTICOIDS AND CORTICOTROPHIN-RELEASING HORMONES IN POSTPARTUM DEPRESSION**

*Ana Raquel Ferreira Borges<sup>1</sup>; Afonso Henrique Guimarães Rocha<sup>1</sup>; Álvaro de Oliveira Simões <sup>1</sup>; Felipe de Oliveira Vitorino<sup>1</sup>; Karine Bisinoto Fernandes<sup>1</sup>; Rafael Felipe Tavares<sup>1</sup>; Prof. Dr. Leonardo Gomes Peixoto<sup>2</sup>*

#### **RESUMO**

Sabe-se que a depressão pós-parto está relacionada a alterações nos níveis hormonais no ciclo gravídico puerperal. Neste sentido, esta revisão teve o objetivo de compilar e de analisar as variações hormonais de estrógeno, progesterona, cortisol, corticotrofina e glicocorticoides sobre a depressão e sua relação com o pós-parto através de artigos pesquisados nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo e Pubmed do período de janeiro de 2000 a julho de 2020. Como resultado, verificou-se que há uma alteração significativa nas taxas do cortisol, do estradiol, dos glicocorticoides, do hormônio liberador de corticotrofina e da progesterona na depressão diferindo da readaptação fisiológica destes hormônios do período pós-parto confirmando sua relação com a doença. Assim, em razão da quantidade de mulheres sujeitas às consequências biopsicossociais da depressão pós-parto e por saber que a sua ocorrência implica em prejuízos entre a díade mãe-bebê, ressalta-se a importância de aprofundar os estudos na compreensão dos mecanismos de ação hormonal relacionada à depressão pós-parto, para identificar possíveis biomarcadores, afim de promover um diagnóstico eficaz e precoce, bem como propor possíveis tratamentos mais direcionados a essa etiologia nas puérperas acometidas com o quadro.

**Palavras-chave:** Depressão Pós-Parto. Corticosteroides. Progesterona. Estrogênios. Corticotrofina.

- 
1. Acadêmicos curso de medicina do IMEPAC Centro Universitário. Av. Minas Gérias, 1899 Centro Araguari-MG CEP: 38444-128. Tel (34) 32493900.
  2. Biólogo, Doutor em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – MG. Professor titular do IMEPAX Araguari no curso de Medicina.

#### **Correspondência**

Leonardo Gomes Peixoto. Av. Minas Gérias, 1899. Centro Araguari-MG; CEP: 38444-128.

E-mail: leonardo.peixoto@imepac.edu.br

## ABSTRACT

It is known that postpartum depression is related to changes in hormonal levels in the pregnancy-puerperal cycle. In this sense, this review aimed to compile and analyze the hormonal variations of estrogen, progesterone, cortisol, corticotrophin and glucocorticoids on depression and its relationship with the postpartum through articles searched in the databases Google Academic, Scielo and Pubmed from January 2000 to July 2020. As a result, it was found that there is a significant change in the rates of cortisol, estradiol, glucocorticoids, corticotrophin releasing hormone and progesterone in depression, differing from the physiological readaptation of these hormones the postpartum period confirming its relationship with the disease. Thus, due to the number of women subject to the biopsychosocial consequences of postpartum depression and knowing that its occurrence implies losses between the mother-infant dyad, the importance of further studies in understanding the mechanisms of hormonal action is highlighted related to postpartum depression, to identify possible biomarkers, in order to promote an effective and early diagnosis, as well as to propose possible treatments more directed to this etiology in puerperal women affected with the condition.

**Keywords:** Depression, Postpartum. Adrenal Cortex Hormones. Progesterone. Estrogens. Corticotrophin

## INTRODUÇÃO

A depressão pode ser conceituada como uma disfunção do humor, acarretando em uma tristeza intensa, e está ligada à baixa autoestima, à culpa, a distúrbios do sono e do apetite<sup>1</sup>. Essa disfunção é vinculada a anormalidades do sistema de resposta ao estresse e se baseia em dois elementos principais: a resposta autonômica ao estresse e o impacto no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)<sup>2</sup>, que é ligado às diferenças no gênero.

O eixo simpático autônomo atua por meio da secreção de adrenalina pelas glândulas adrenais e é responsável pela resposta rápida ao estresse. Por outro lado, o eixo HPA é ativado minutos após o pico de adrenalina e representa uma cascata de eventos que se inicia com a secreção do fator de liberação de corticotropina (CRF), do núcleo paraventricular do hipotálamo para a circulação portal, que estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise<sup>3</sup>.

Sabe-se que mudanças no eixo HPA podem ocorrer no ciclo gravídico puerperal devido a variações hormonais vinculadas a esse período<sup>1</sup>. Dessa forma, as gestantes possuem propensão para o desdobramento de um quadro de depressão, principalmente no período pós-parto, a partir da significativa diminuição dos hormônios estrógeno e progesterona. Se comparado ao sexo masculino, a depressão nas mulheres ocorre em 18%, enquanto nos homens 11%<sup>1</sup>.

Embora as percentagens variam conforme o período pós-parto, estima-se que 3% a 6% das mulheres podem ter o começo de um episódio depressivo maior durante a gestação, nas semanas ou meses após o parto<sup>4</sup>. Por isso, considera-se que o período pós-parto é singular no que diz respeito ao grau de alterações neuroendócrinas e adaptações psicossociais. Desse modo, como trouxe o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM V) é essencial investigar essas modificações, principalmente em relação ao eixo hormonal.

Portanto, nosso objetivo foi relacionar as alterações hormonais do estrogênio, progesterona, cortisol, glicocorticoides e CRF durante a gestação com o desenvolvimento da depressão pós-parto (DPP). Uma vez que a DPP pode gerar alterações na relação do vínculo afetivo mãe-bebê podendo gerar risco biopsicossocial.

## **METODOLOGIA**

A metodologia usada na pesquisa foi uma revisão sistemática pelos pares no período de abril a julho/ 2020 que buscou explorar os principais hormônios do ciclo gravídico puerperal relacionados a DPP. Para fundamentar e basear a progressão da pesquisa, foram utilizados artigos originais disponibilizados no Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED®) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO®), Google Acadêmico de 2010 a 2020. Ademais, para a construção dessa metodologia foi utilizado como referência o artigo intitulado “SILICOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA” construído por Magalhães et al.<sup>5</sup>

Além disso, a seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta aos descritores em ciências da saúde (DECs). Nas buscas dos seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: “depressão pós-parto, corticosteroides, progesterona; estrogênios, corticotrofina e suas respectivas traduções para o inglês, e o operador lógico “AND” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

Dentre os critérios, os de inclusão utilizamos: (a) o n amostral deveria incluir puérperas; (b) artigos relacionados aos hormônios acima elencados; (c) artigos

originais e ensaios clínicos baseados em pesquisas de natureza empírica, experimental ou conceitual. E os critérios de exclusão foram: (a) o mesmo artigo localizado em mais de uma base de dados, artigos de reflexão, de opinião, monografias e dissertações.

Assim, a análise dos estudos foi realizada, de forma simultânea e independente, por dois revisores, almejando maior rigor e precisão para a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, chegando-se ao resultado de 42 (quarenta e dois) artigos selecionados para o desenvolvimento do presente trabalho. Além destes, em nossa pesquisa verificamos alguns artigos de muita relevância que, no entanto, não obedeceram aos critérios de pesquisa aqui expostos, especialmente por serem anteriores ao período de pesquisa proposto e por terem avaliado animais. Porém, pela importante contribuição com a problemática central deste estudo, eles foram incluídos em nossas referências enquanto exceção.

## RESULTADOS

A análise dos artigos originais permitiu relacionar os metabolitos estrogênio, progesterona, cortisol, CRF e glicocorticoides com a DPP. A partir dos rastreamentos realizados chegou-se aos resultados apresentados nas tabelas a seguir. O total de artigos encontrados por cada revisor foi de 1194 e 1032. Assim, foi utilizado o total de 1194 artigos. Na Tabela 1 foram adicionados os dados da busca dos artigos do Google Acadêmico, lá foram encontrados um total de 753 artigos relacionados ao tema. Quando buscamos os artigos na base de dados Pubmed, utilizando os DECs acima referidos foram encontrados um total de 354 artigos (Tabela 2), e na base de dados Scielo foram encontrados apenas 77 artigos relacionados com hormônios e DPP (Tabela 3).

**Tabela 1-** Resumo da estratégia de busca dos artigos na base dados Google Acadêmico

Descritores/Combinações	Artigos
(Depressão Pós-Parto) AND (estrogênio) – (enfermagem)	178
(Depressão Pós-Parto) AND (progesterona) – (enfermagem)	178
(Depressão Pós-Parto) AND (cortisol) – (enfermagem)	248
(Depressão Pós-Parto) AND (corticotrofina) – (enfermagem)	83
(Depressão Pós-Parto) AND (glicocorticóide) – (enfermagem)	66
(Depressão Pós-Parto)	

---

Total 753

---

**Tabela 2-** Resumo da estratégia de busca dos artigos na base dados Pubmed

Descritores/Combinações	Artigos
(Depression, Postpartum) AND (estrogens)	90
(Depression, Postpartum) AND (progesterone)	73
(Depression, Postpartum) AND (cortisol)	129
(Depression, Postpartum) AND (corticotrophin)	36
(Depression, Postpartum) AND (glucocorticoids)	34
(Depression, Postpartum)	
Total	354

**Tabela 3-** Resumo da estratégia de busca dos artigos na base dados Scielo

Descritores/Combinações	Artigos
(Depression, Postpartum) AND (estrogens)	
(Depression, Postpartum) AND (progesterone)	
(Depression, Postpartum) AND (cortisol)	
(Depression, Postpartum) AND (corticotrophin)	
(Depression, Postpartum) AND (glucocorticoids)	
(Depression, Postpartum)	77
Total	77

Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão os números de artigos utilizados para a discutir a relação entre os hormônios e DPP foram apresentados na Tabela 4.

<b>Tabela 4- Relação dos artigos utilizados na discussão entre os hormônios e a DPP</b>					
Descritores/Combinações	Link de ref.	Meta análise & revisão sistemática	Artigo original	Humanos	Modelo experimental (roedores)
(Depression, Postpartum) AND (estrogens)	6; 9; 10; 15; 16; 17; 19; 20; 22; 24; 27; 28; 32; 33; 34; 35; 41; 42;	9; 10; 15; 19; 22; 24; 33; 34; 41;	6; 8; 16; 17; 20; 23; 27; 28; 32; 35; 42;	6; 9; 10; 15; 16; 17; 19; 20; 22; 23; 24; 33; 34; 35; 41; 42;	9; 19; 22; 27; 28; 34;
(Depression, Postpartum) AND (progesterone)	6; 9; 10; 15; 17; 19; 20; 22; 24; 28; 29; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42;	9; 10; 15; 19; 22; 24; 33; 34; 41;	6; 9; 17; 20; 28; 29; 32; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 42;	6; 9; 10; 15; 17; 19; 20; 22; 24; 29; 33; 34; 35; 38; 40; 41; 42;	9; 19; 22; 28; 32; 34; 37; 36; 39
(Depression, Postpartum) AND (cortisol)	5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 18; 19; 21; 23; 29; 30; 42;	7; 9; 10; 14; 15; 18; 19;	5; 6; 11; 12; 13; 21; 29; 30; 42;	5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 19; 21; 29; 30; 42;	7; 9; 18; 19;
(Depression, Postpartum) AND (corticotrophin)	6; 7; 9; 10; 11; 15; 18; 19; 23; 25; 30; 31	7; 9; 10; 15; 18; 19;	6; 11; 23; 25; 30; 31	6; 7; 10; 11; 15; 19; 23; 25; 30; 31	7; 18; 19;
(Depression, Postpartum) AND (glucocorticoids)	6; 7; 9; 10; 15; 19; 23; 26; 27; 28; 29;	7; 9; 10; 15; 19;	6; 23; 26; 27; 28; 29;	6; 7; 9; 10; 19; 23; 29;	7; 9; 19; 26; 27; 28;

## DISCUSSÃO

### Influência do cortisol na DPP

Foram correlacionados sintomas de DPP e alterações em níveis de cortisol plasmático, salivar, urinário e capilar em nove estudos utilizados nessa revisão. Uma das hipóteses da DPP se deve às alterações do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)<sup>6</sup>, uma vez que ele sofre alterações significativas durante todo o ciclo gravídico-puerperal. De forma natural e fisiológica, o hipotálamo sintetiza o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o qual estimula a liberação de cortisol como parte da resposta biológica ao estresse. Sabe-se que, durante a gravidez, a placenta atua como um órgão endócrino produzindo o CRH placentário<sup>7</sup>, o que, por sua vez, aumenta a liberação de cortisol pela glândula adrenal, que regula negativamente a produção de CRH hipotalâmico e aumenta a liberação de CRH placentário por meio de um feedback positivo.

Os níveis de cortisol plasmáticos estão correlacionados com a DPP, pois a hipercortisolemia aumenta o risco de desenvolver sintomas depressivos<sup>8</sup>. Contudo, diferente das mulheres saudáveis, que há uma autorregulação corporal levando a um aumento gradual, pico e declínio acentuado ao nível basal de cortisol nos primeiros dias após o parto<sup>9</sup> nas gestantes com DPP a hipocortisolemia decorrente do CRH placentário permanece por semanas/meses, o que desencadeia os sintomas depressivos<sup>10</sup>.

De acordo com Yim *et al.* (2015)<sup>11</sup>, da mesma forma que o cortisol plasmático na saliva, a concentração de cortisol normaliza dentro de algumas semanas após o parto. Entretanto, nas gestantes com DPP a hiperatividade do eixo HHA pode levar a níveis elevados de cortisol salivar noturno pós-parto<sup>12</sup>, bem como propuseram Taylor *et al.* (1994)<sup>13</sup>, que também relataram níveis elevados de cortisol salivar matinal entre essas mulheres. Estes achados contrapõem estudos em mulheres não grávidas que demonstraram aumento do cortisol salivar matinal em episódios depressivos<sup>14</sup>.

Além do cortisol salivar, o cortisol capilar está associado a sintomas de DPP. Altos índices desse hormônio no cabelo no primeiro e terceiro trimestres gestacional poderiam ser utilizados em métodos de triagem para a DPP<sup>6</sup>. Entretanto, Stalder *et al.*

(2017)<sup>15</sup> alertaram que sexo, idade, frequência de lavagem do cabelo, tratamento do cabelo, e o uso de contraceptivos podem modificar os níveis de cortisol capilar.

### **Níveis de estrogênio na DPP**

Sete estudos relacionaram os níveis de estrogênio à DPP. A sinalização de estrogênio afeta o eixo HHA sugerindo que a desregulação dos hormônios reprodutivos pode alterar os níveis dos hormônios do estresse<sup>16</sup>. Evidências indicaram que o estrogênio poderia regular o sistema neural da serotonina em múltiplos níveis, interferindo nos circuitos neurais do humor<sup>17</sup>. Além disso, os níveis de estrogênios afetam o estado mental e a memória a partir de modificações no receptor de monoamina, dos neurotransmissores e mecanismos cerebrais associados à DPP. Os estrogênios, também, elevam o número de receptores de dopamina e expandem a densidade dos locais de ligação da 5-hidroxitriptamina nas áreas do cérebro, controlando o humor, estado mental, cognição, emoções e comportamento<sup>18</sup>.

Sabe-se que níveis altos de estradiol tendem a elevar no terceiro trimestre de gestação<sup>19</sup>, e diminuem de forma abrupta após o parto, corroborando com a hipótese de que a baixa concentração de estradiol durante os primeiros semanas pós-parto contribui para o desenvolvimento de DPP<sup>20</sup>. Assim, essa diminuição súbita nos valores de estradiol e progesterona pode ter função primordial no pós-parto, podendo se transformar em quadro de DPP. Logo, essas evidências indicam que a queda ou alterações de estradiol e/ou de progesterona podem predispor mulheres vulneráveis à depressão. Nessa perspectiva, ainda conforme Brummelte *et al.* (2015), as pacientes com histórico de DPP demonstraram resposta insatisfatória em relação aos sintomas de depressão, no que tange a retirada de esteroides ovarianos, em comparação com as mulheres sem histórico prévio de DPP. Isso sugere que mulheres com predisposição para depressão podem ser mais suscetíveis a grandes variações de concentrações dos hormônios esteroides, como estradiol.

Além disso, evidências identificaram que há mulheres que são mais sensíveis às variações destes hormônios para o desenvolvimento da DPP, devido a variações nos esteroides gonadais<sup>21,22</sup>. Em concordância, um estudo replicando o modelo de retirada de esteroides gonadais, proposto por Bloch *et al.* (2000)<sup>21</sup>, mostrou que

estradiol e progesterona estavam associados com índices mais elevados de cortisol em mulheres com história de DPP comparadas com mulheres sem história de DPP.

Por outro lado, um estudo com administração de estradiol apresentou resultados positivos com melhora dos sintomas da depressão<sup>23</sup>, e outro estudo mostrou que o estrógeno apresenta função protetora evidenciando efeitos positivos no tratamento da DPP em mulheres<sup>18</sup>. Ainda, segundo Rezende (2016)<sup>22</sup>, estudos com animais indicam um papel antidepressivo do estrógeno e que a diminuição drástica deste hormônio pode se relacionar à apresentação das pacientes com sintomas depressivos.

### **Glicocorticoides na DPP**

De acordo com Glynn, Davis e Sandman (2013)<sup>24</sup>, foram observados que os níveis elevados de glicocorticoides são presentes em mulheres tanto na gestação quanto no puerpério. Níveis elevados destes hormônios podem desencadear uma maior suscetibilidade à depressão pós-parto<sup>20</sup>.

Nesse mesmo sentido, uma pesquisa recente mostrou que o pico plasmático de corticoesteróides acontece no parto com uma queda expressiva dos níveis nas primeiras quatro horas do puerpério, debilitando o estado emocional<sup>25</sup>. Esses dados corroboraram com a desregulação do eixo HPA em mulheres com DPP, com feedback reduzido ao teste de supressão com dexametasona<sup>26,16</sup>.

Em modelos animais foi observado um aumento dos níveis de corticosterona no puerpério após serem submetidos ao estresse na gravidez<sup>27,28,24</sup>. Em outro estudo, realizado em ratos, a administração de altas doses de corticosterona na gestação e no puerpério provocou comportamentos depressivos, déficit no cuidado maternal e proliferação celular hipocampal reduzida<sup>19</sup>. Além disso, o aumento dos níveis de corticosterona no final da gravidez, em ratas submetidas a estresse moderado crônico, sugeriu que as mudanças de humor no pós-parto estão associadas a alterações hormonais<sup>28,22</sup>. Tal aumento dos níveis de corticosterona na gestação também é observado em mulheres grávidas<sup>29,20</sup>.

Segundo Jahangard *et al.* (2019)<sup>30</sup>, após o parto, os níveis de cortisona diminuem expressivamente. Esse estudo comparou mulheres com DPP com mulheres

saudáveis, e observou que as mulheres com DPP apresentaram níveis menores de cortisona capilar, tanto na gestação quanto no puerpério. Nesse mesmo estudo, houve associação de maiores pontuações no Inventário de Depressão de Beck e na Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo, com menores níveis de cortisona antes e depois do parto.

### **Hormônio Liberador de Corticotropina**

De acordo com Glynn, Davis e Sandman (2013)<sup>24</sup>, a fisiologia na gestação humana possui uma condição singular, com a presença de feedbacks nos sistemas, que regulam os hormônios do eixo HHA. Nesse sentido, os estudiosos asseveram que ocorre aumento exponencial nos níveis de CRH em razão da produção deste pela placenta (pCRH) e que as atividades deste são, em bioatividade e imunorreatividade, idênticas ao CRH hipotalâmico. Nessa perspectiva, esses autores postulam que a elevação de pCRH e o risco de DPP, por associações já documentadas e que estão vinculadas ao período pós-parto, possibilitam uma maior hiporesponsividade do HPA em razão das trajetórias aceleradas de pCRH.

Também, foi a esta conclusão que chegou um estudo realizado em mulheres com parto a termo, demonstrando que elas tiveram associação entre o aumento dos níveis de pCRH e o risco de DPP três meses após o parto, independente dos sintomas depressivos no pré-parto<sup>31</sup>. Nesse sentido, foi observado um aumento do comportamento depressivo e prejuízo das adaptações fisiológicas, no período pós-parto, do eixo HPA em razão da exposição ao estresse gestacional<sup>27</sup>. Corroborando esse entendimento, Rezende (2016)<sup>22</sup> concluiu que há uma redução maior do funcionamento do eixo HHA nas puérperas deprimidas, demonstrando a presença dessa desregulação neuroendócrina no puerpério e sendo mais acentuada no transtorno depressivo maior.

Além disto, existe o enfoque genético a partir da associação de polimorfismos do gene CRHR1 com sintomas depressivos, mostrando diferenças individuais no funcionamento do eixo HHA. “No qual a presença de polimorfismos mediava uma correlação negativa entre reatividade do eixo e sintomas depressivos no puerpério e estresse percebido durante a gestação”<sup>22</sup>.

Apesar dos indícios de influência dos níveis de pCRH na DPP, é importante destacar que alguns estudos apresentam conclusões conflitantes, devido ao tamanho das amostras, bem como as metodologias utilizadas<sup>32</sup>.

## **Progesterona**

Em relação à progesterona, na gestação o corpo a produz muito mais do que no período não gravídico. Parte deste hormônio fica concentrado na placenta e, na ocasião do parto, quando a placenta é retirada, há uma queda dos níveis da progesterona em questão de horas. Essa queda é apontada como causa determinante para a instalação do quadro de depressão<sup>22</sup>. Além disso, os ovários só voltarão a secretar progesterona no primeiro ciclo menstrual do puerpério, o que pode criar um desequilíbrio temporário, geralmente em torno de seis meses<sup>33</sup>.

Em um estudo com modelo animal, ratas ooforectomizadas em uso de 17 $\beta$ -estradiol e progesterona, com o intuito de causar uma abstinência hormonal semelhante a do pós-parto, mostraram aumento da imobilidade no teste de natação forçada, um indicador comportamental de desânimo e a diminuição da ingestão e da preferência por sacarose, inferindo anedonia<sup>33</sup>.

Um experimento que simulou níveis de estradiol e progesterona em fases mais avançadas da gestação e sua retirada, representando o parto, reforçou a evidência da etiologia hormonal da DPP. O teste foi feito com mulheres com e sem histórico de depressão pós-parto. Os scores na escala de depressão foram significativamente mais altos durante a fase de restrição hormonal em mulheres com histórico familiar prévio de DPP, por outro lado, o grupo sem o histórico prévio apresentou alterações pouco relevantes na avaliação psicológica. Após o retorno da ovulação e seus hormônios, ocorreu a melhora da classificação do humor do grupo alterado<sup>34</sup>. Assim, com a comprovação de vários estudos mostrando a relação positiva da queda da progesterona pós-parto com a DPP, foram iniciadas pesquisas com a reposição profilática desse hormônio. Um estudo feito por Dalton<sup>34</sup> deu a 94 mulheres com histórico de DPP 100 mg de progesterona intramuscular por sete dias, seguido de supositórios de 390 mg de progesterona por dois meses ou até o início da

menstruação. Assim, a DPP foi recorrente em nove mulheres e, dentre elas, três não haviam recebido a dose de intervenção programada.

Entretanto, um estudo randomizado duplo-cego encontrou que uma única dose de depósito de enantato de noretisterona, até 48 horas após o parto, associava-se ao risco aumentado da mulher desenvolver DPP<sup>34</sup>. Além disso, outro estudo proposto por Bloch *et al.*<sup>22</sup> mostrou que a progesterona e o estradiol estavam envolvidos em índices mais altos de cortisol em mulheres com histórico de DPP comparado com mulheres sem histórico.

Em um estudo mais recente, avaliou-se que mulheres com baixo nível pré-natal de cortisol, cortisona e progesterona, bem como níveis mais elevados de desidroepiandrosterona (DHEA), associados ao baixo nível pós-natal de cortisol, cortisona e progesterona, e níveis mais elevados de DHEA previstos como participantes com depressão pós-parto, obtiveram uma precisão de 98% de acerto do status da mulher em relação à DPP<sup>30</sup>.

Isso também vale para o comportamento materno, uma vez que se sabe que há muitas alterações na relação mãe-bebê na DPP, estudos em animais confirmam que há envolvimento de hormônios esteroides na inferência dos cuidados maternos<sup>35</sup>.

É importante ressaltar, também, outras funções da progesterona, principalmente quanto à síntese, liberação e transporte de neurotransmissores. Ela atua na regulação desses estímulos no hipocampo e no córtex cerebral, além dos seus efeitos na regulação afetiva, modulando o estresse, o eixo HPA, a neuroplasticidade, a energia celular, a ativação imune, sendo todos esses processos que sofrem disfunção no quadro depressivo<sup>23</sup>.

Ademais, a progesterona e o estrógeno atuam na modulação do RNA da ocitocina em regiões do SNC envolvidas na lactação e no comportamento materno, como dito anteriormente. Assim, baixos níveis de ocitocina no terceiro trimestre se relacionam ao aumento de episódios depressivos ao longo da gravidez e no pós-parto imediato<sup>23</sup>. O que vai ao encontro ao que foi demonstrado por Stuebe *et al.* (2018)<sup>36</sup>, uma vez que ele verificou que a secreção de ocitocina na amamentação foi inversamente associada a sintomas da depressão, bem como ansiedade, oito semanas após o fim da gestação<sup>23</sup>. Além de atuar na produção de ocitocina, os

metabólitos da progesterona atuam nos receptores GABA do cérebro, imitando o efeito de sedativos, induzindo sua melhor neurotransmissão<sup>37</sup>.

Os efeitos ansiolíticos da progesterona parecem ser mediados pelo metabólito alopregnanolona (ALLO), uma vez que eles foram encontrados em menor quantidade no hipocampo de ratos com sintomas de depressão e ansiedade<sup>38</sup>. Em estudo com mulheres com DPP e controles, apesar dos níveis semelhantes de progesterona circulante e de ALLO nos dois grupos, foi observada uma redução da conectividade do córtex cingulado anterior, amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal dorsolateral, quando houve a queda pós-natal da progesterona e da ALLO<sup>39</sup>. Desse modo, a alopregnanolona foi sugerida como um biomarcador potencial para a DPP<sup>40</sup>.

Em relação à progesterona, a alopregnanolona sintética (Brexanolona ®) foi o primeiro medicamento a ser aprovado pela FDA, em Março de 2019, para tratar a DPP. A Brexanolona atua como um modulador alostérico positivo altamente potente do receptor GABA. Para isso, três ensaios multicêntricos, aleatórios, duplo-cegos e controlados por placebo foram realizados em mulheres, de 18 a 45 anos de idade, com DPP moderada a severa. Esses estudos encontraram reduções no grau de depressão, medido utilizando a Escala de Hamilton para classificação da Depressão comparada ao placebo<sup>41</sup>.

Outros estudos também têm demonstrado que o tratamento com progesterona diminuiu a recorrência da depressão pós-parto nas mulheres com episódios depressivos pós-natais anteriores<sup>42</sup> e que níveis mais baixos de progesterona estão correlacionados com o aumento da pontuação de depressão nas escalas de referência<sup>43</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Diante dos resultados expostos pelos diversos estudos citados, verifica-se que sim, há correlação hormonal do cortisol, do estradiol, dos glicocorticoides, do hormônio liberador de corticotrofina e da progesterona com a depressão pós-parto, atuando de diferentes formas, cada qual na sua fisiologia. Todos se apresentam de forma extensa na literatura internacional e brasileira, mostrando a relevância do tema e a necessidade dos seus estudos e revisões constantes.

Analisando o cortisol, hormônio mais relacionado com a DPP nos estudos revisados, nota-se que a manutenção da hiperatividade do eixo HHA pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da depressão pós-parto, o que pode ser observado com a análise do cortisol salivar noturno no pós-parto. Corroborando com isso, o cortisol salivar matinal elevado também é presente nas mulheres com DPP, podendo ser considerado um biomarcador em episódios depressivos, inclusive em mulheres não grávidas, como mostraram alguns estudos. Assim, tanto a hipercortisolemia quanto a hipocortisolemia, que indicam o excesso da autorregulação corporal no pós-parto, podem indicar a DPP.

De forma similar ao cortisol, os glicocorticoides, quando em concentrações elevadas no puerpério, são comumente relacionados a comportamentos depressivos e proliferação celular hipocampal, também podendo ser biomarcadores da DPP. No entanto, sua diminuição, em demasia, também já foi apontada como uma possível causa de maiores pontuações em escalas de depressão de referência.

Por outro viés, o estradiol, em consonância com a progesterona, quando retirado de forma abrupta da circulação da puérpera, promove tanto sintomas depressivos quanto a diminuição do afeto materno e a maior elevação do cortisol. Quando não ocorre a retirada repentina desse hormônio, ele se torna protetor da DPP. Ademais, observa-se que, em mulheres com predisposição para depressão, há maiores variações da concentração de hormônio esteroides, podendo este ser um preditor da DPP.

O hormônio liberador de corticotropina, por sua vez, já foi correlacionado a uma hiporesponsividade do HPA e ao risco do desenvolvimento da DPP, apenas quando dosado no puerpério e independente de histórico de sintomas depressivos.

Já a progesterona está intimamente relacionada à DPP, como vários estudos já afirmam. Sua abstinência hormonal pode levar a scores elevados nas escalas de depressão, principalmente em mulheres com histórico familiar prévio de DPP, podendo ser utilizado como um eficiente biomarcador nessas puérperas. Além disso, por influenciar a concentração hormonal de outros hormônios, como a ocitocina, as flutuações moleculares da progesterona modificam vários ciclos endócrinos e metabólicos do organismo.

Concomitantemente, o efeito ansiolítico da progesterona mediado pela alopregnanolona foi correlacionado em vários estudos, que até se tornou medicamento já aprovado para uso na DPP e, desse modo, também sugerido como potencial biomarcador para DPP.

Mostrou-se evidente, desse modo, a importância de estudos que analisam tanto a fisiopatologia da DPP quanto suas etiologias ambientais, familiares, hormonais e sociais, para que, com suas descobertas, estabeleça-se um método diagnóstico confiável de alta sensibilidade e especificidade, além de disponibilizar um tratamento eficaz de forma mais rápida.

Assim, em razão da quantidade de mulheres sujeitas às consequências biopsicossociais da DPP e por saber que a sua ocorrência implica em prejuízos familiares no que tange a relação afetiva entre o binômio mãe-bebê, ressalta-se a importância deste estudo e demonstra a necessidade de o campo científico fomentar pesquisas recorrentes sobre o assunto, para que os resultados colhidos sejam cada vez mais conclusivos e a saúde mental feminina seja cada vez menos assolada pela DPP.

## REFERÊNCIAS

1. Tolentino EC, Maximin DAF, Souto CGV. Depressão pós-parto: conhecimento sobre os sinais e sintomas em puérperas. *Rev Ciências da Saúde Nova Esperança*. 2016; 14(1): 59-66.
2. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Jovem AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 233: 45-67. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717306912>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
3. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*. 2015; 20: 32–47. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/mp2014163>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
4. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora; 2014.
5. Magalhães Fernanda Mesquita, Nogueira Victor Matheus Gouveia, Vieira Natália Abreu Silva, Cisne Francisca Irvna Mesquita, Oliveira Maria Auxiliadora Silva. Silicose: uma revisão sistemática. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*. 2020;(12):22-47. Disponível em: <<https://periodicos.unemat.br/index.php/revistamedicina/article/download/4239/3747>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
6. Caparros-Gonzalez R, Romero-Gonzalez B, Strivens-Vilchez H, Gonzalez-Perez R, Martinez-Augustin O, Peralta-Ramirez MI. Hair cortisol levels, psychological stress and

- psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression. PLoS ONE. 2017; 12(8):1-17, 28 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846691/>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
7. Kammerer M, Taylor A, Glover V. The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Archives Of Women'S Mental Health*. Maio 2016; 9(4): 187-196. DOI: 10.1007/s00737-006-0131-2. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708167/>>. Acesso em: 30 abr. 2020.
  8. Pennix BWH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *Bmc Medicine*. Maio 2013; 11(1): 11-129. DOI: 10.1186/1741-7015-11-129. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672628/>>. Acesso em: 25 abr. 2020.
  9. Thompson LA.; Trevathan W R. Cortisol reactivity, maternal sensitivity, and learning in 3-month-old infants. *Infant Behavior And Development*. Jan 2008; 31(1): 92-106. DOI: 10.1016/j.infbeh.2007.07.007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716739/>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
  10. Workman JL, Barha CK, Galea LAM. Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. *Behavioral Neuroscience*. 2012; 126(1): 54-72. DOI: 10.1037/a0025538. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967374/>>. Acesso em: 26 abr. 2020.
  11. Yim IS, Stapleton LRT, Guardino MC, Hahn-Holbrook J, Schetter CD. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annual Review Of Clinical Psychology*. Mar 2015; 11(1): 99-137. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822344/>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
  12. Iliadis S, Comasco E, Sylvén S, Hellgren C, Poromaa IS, Skalkidou A . Prenatal and Postpartum Evening Salivary Cortisol Levels in Association with Peripartum Depressive Symptoms. PLoS ONE. Ago 2015; 10(8): 1-21. DOI 10.1371/journal.pone.0135471. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556108/>. Acesso em: 6 maio 2020.
  13. Taylor A, Littlewood J, Adams D, Doré C, Glover V. Serum cortisol levels are related to moods of elation and dysphoria in new mothers. *Psychiatry Research*, vol. 54, n. 3, p. 241-247, dez. 1994. Disponível: < Serum cortisol levels are related to moods of elation and dysphoria in new mothers - ScienceDirect>. Acesso em: 29 abr. 2020.
  14. Adam EK, Doane DL, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. Jul 2010; 35(6): 921-931. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079576/>>. Acesso em: 27 abr. 2020.
  15. Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. Mar 2017; 77: 261-274. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.12.017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135674/>>. Acesso em: 22 abr. 2020.
  16. Paynea J, Maguireb J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Dez 2018; 52: 165-180. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.12.001>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300748?via%3Dihub>>. Acesso em: 28 abr. 2020.

17. Hu J, Zhou B, Li Y, Deng Y, He Q, Ye J et al. The interaction between estradiol change and the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism is associated with postpartum depressive symptoms. *Psychiatric Genetics*. 2019; 29(4): 97-102. DOI: 10.1097/YPG.000000000000222. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31246736/>>. Acesso em: 23 jun. 2020.
18. Pařízek A, Mikešová M, Jiráček R, Hill M, Koucký M, Pašková A. Steroid Hormones in the Development of Postpartum Depression. *Physiological Research*. Mar 2014; 63(2): 277-282. DOI 10.33549/physiolres.932788. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24908233/>>. Acesso em: 13 maio 2020.
19. Brummelte S, Galea LAM. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. Jun 2010; 34(5): 766-776. DOI 10.1016/j.pnpbp.2009.09.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751794/>. Acesso em: 2 jun. 2020.
20. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Elsevier*. 2015; 77: 153-166.
21. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of Gonadal Steroids in Women With a History of Postpartum Depression. *The American Journal of Psychiatry*. Jun 2000; 157(6). Disponível em: <<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.157.6.924>>. Acesso em: 11 jul. 2020.
22. Rezende MG. Alteração do funcionamento do eixo HHA na depressão pós-parto e correlações com polimorfismos do gene do CRHR1 e com a neuroquímica do giro do cíngulo anterior [tese]. Ribeirão Preto/SP: Universidade de São Paulo, Pós-graduação em Saúde Mental de Medicina; 2016.
23. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *HHS Author Manuscripts*. Fev. 2015; 20(1): 48-59. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363269/>>. Acesso em: 11 jul. 2020.
24. Glynn LM, Davis EP, Sandmann CA. New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*. Out. 2013; 47(6): 363-70. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143417913000735>>. Acesso em: 11 jul. 2020.
25. Trifu S, Vladuti A, Popescu A. The neuroendocrinological aspect of pregnancy and postpartum depression. *Acta Endocrinologica (Buc)*. Set. 2019; 15(3): 410-415. DOI 10.4183/aeb.2019.410. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992410/>>. Acesso em: 6 maio 2020.
26. Bloch M, Rubinow RD, Schmidt JP, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza G. Cortisol Response to Ovine Corticotropin-Releasing Hormone in a Model of Pregnancy and Parturition in Euthymic Women with and without a History of Postpartum Depression. *J Clin Endocrinol Metab*. Fev. 2005; 90 (2): 695– 699. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15546899/>>. Acesso em: 6 maio 2020.
27. KM, Reber SO, Neumann ID, Slattery DA. Exposure to Chronic Pregnancy Stress Reverses Peripartum-Associated Adaptations: Implications for Postpartum Anxiety and Mood Disorders. *Endocrinology*. Out. 2011; 152 (10): 3930–40. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/article-abstract/152/10/3930/2457281>>.

28. Misdrahi D, Pardon MC, Pérez-Díaz F, Hanoun N, Cohen-Salmon C. Prepartum chronic ultramild stress increases corticosterone and estradiol levels in gestating mice: Implications for postpartum depressive disorders. *Psychiatry Research*. Nov. 2005; 137(1–2): 123-30. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178105002283>>.
29. Brett M, Baxendale S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology*. Jan./fev. 2002; 27(1–2): 299-302. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453001000038>>.
30. Jahangard L, Mikoteit T, Bahiraei S, Zamanibonab M, Haghghi M, Dena Sadeghi, Bahmani DS et al. Prenatal and Postnatal Hair Steroid Levels Predict Post-Partum Depression 12 Weeks after Delivery. *Journal of Clinical Medicine*. Ago 2019; 8(9): 1-20. DOI 10.3390/jcm8091290. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450789/>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
31. Glynn LM, Sandman CA. Evaluation of the Association Between Placental Corticotrophin-Releasing Hormone and Postpartum Depressive Symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2014; 76: 355-62. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915294/>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
32. Zaconeta ACM. Relação entre a concentração de hormônio liberador de corticotrofina no líquido cefalorraquidiano no final da gestação e a presença de sintomas depressivos antes e após o parto [tese]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde; 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/10981>>. Acesso em: 10 jul. 2020.
33. Stoffel EC.; Craft RM. Ovarian hormone withdrawal-induced “depression” in female rats. *Physiology & Behavior*. Dez. 2004; 83 (3):505-13. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938404003853>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
34. Zinga D, Phillips SD, Born L. Depressão pós-parto: sabemos os riscos, mas podemos preveni-la? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005; 27(2): 556-64.
35. Bridges RS. Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Jan 2015; 36: 178-196. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091302214001071>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
36. Guintivano J, Sullivan PF, Stuebe AM, Penders T, Thorp J, Rubinow DR, Meltzer-Brody S. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychological Medicine*. Set. 2017; 48(7). Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/adverse-life-events-psychiatric-history-and-biological-predictors-of-postpartum-depression-in-an-ethnically-diverse-sample-of-postpartum-women/598C5AC1C1335869B2E5F4325757D7EE>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
37. Beckley EH, Finn D. Inhibition of progesterone metabolism mimics the effect of progesterone withdrawal on forced swim test immobility. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Out. 2007; 87(4): 412-19. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305707001827>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
38. Frye CA, Walf AA. Hippocampal 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -THP may alter depressive behavior of pregnant and lactating rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Jul 2004; 78(3): 531-40. Disponível

- em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305704001492>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
39. Deligiannidis KM. GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: A preliminary study. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Jun 2004; 78(3): 531-40. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395613000666>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
  40. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*. Fev. 2014; 113: 79-8. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008213000968>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
  41. Jarman AF. Brexanolone for Postpartum Depression: A Novel Approach and a Call for Comprehensive Postpartum Care. *Clinical Therapeutics*. Jan 2020; 42(1): 231-5. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291819305661>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
  42. Scalea TLD; Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Out 2009. 10(16): 2593-2607. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656560903277202>>. Acesso em: 1 jun. 2020.
  43. Ingram JC, Greenwood RJ, Woolridge, MW. Hormonal predictors of postnatal depression at 6 months in breastfeeding women. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2003; 21(1): 61-68, 2003. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0264683021000060075>>. Acesso em: 1 jun. 2020.