

Depressão – o mesmo acometimento para homens e mulheres?

Depression – does it affect equally men and women?

LUÍS PEREIRA JUSTO¹
HELENA MARIA CALIL²

Resumo

Os autores fazem revisão narrativa da literatura. Descrevem aspectos epidemiológicos, biológicos, sociais e psicológicos associados a diferenças devidas ao gênero nas depressões. Existem diversos tipos de diferença entre os sexos quanto a manifestações depressivas, tais como a proporção de distribuição de duas mulheres para um homem nas taxas de prevalência de depressão maior, amplamente descrita e produto de estudos bem conduzidos. Entretanto, permanecem muitas incertezas em aspectos fundamentais desse tema.

Palavras-chave: Depressão, diferenças de gênero, aspectos biológicos, aspectos psicossociais.

Abstract

The authors perform a narrative review of literature. They describe epidemiological, biological, social, and psychological aspects linked to gender differences in depressions. There are several differences between sexes regarding depressive manifestations such as the prevalence proportion of two women to one man, thoroughly described in the literature and result of well conducted trials. However, a number of uncertainties remain in basic aspects of this subject.

Key-words: Depression, gender differences, biological aspects, psychosocial aspects.

Introdução

A crescente preocupação em produzir informação científica de boa qualidade – que invariavelmente se associa a uma demanda de maior rigor metodológico em pesquisa – tem tornado evidente que ainda há muito o que se descobrir e compreender sobre o universo dos transtornos mentais, e entre estes, as várias formas de

depressão. Todavia, com essa tendência, também tem sido possível fundamentar algumas noções que vêm orientando clínicos e pesquisadores no manejo desses problemas. Um exemplo disso é a distinção, entre homens e mulheres, no que concerne às apresentações dos sintomas e síndromes depressivos, assim como seus aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos (Angst *et al.*, 2002; Weissman *et al.*, 1996).

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Psiquiatra, mestrando.

2 Psiquiatra, professora titular de Psicofarmacologia do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Helena Maria Calil. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 925 – Vila Clementino – 04024-002 – São Paulo – SP. Tel.: (11) 2149-0155; Fax: (11) 5572-5092. E-mail: hmcalil@psicobio.epm.br

A depressão, presente de modo provavelmente universal nas variadas populações do mundo e registrada desde tempos remotos (Del Porto, 2004), tem sido avaliada, em muitos estudos epidemiológicos, como sendo aproximadamente duas vezes mais prevalente em mulheres que em homens (Angst *et al.*, 2002; Weissman *et al.*, 1996). A preponderância das mulheres, mesmo que de maneira menos acentuada, também parece ocorrer em outras formas de manifestações depressivas, como distímia e depressão menor (Angst, 1997). Por outro lado, existem ressalvas quanto à generalização dessas constatações. As diferenças determinadas pelo gênero possivelmente não estão presentes em algumas subpopulações, como, por exemplo, nos afro-americanos (Brown *et al.*, 1995) e em israelenses jovens (Levav *et al.*, 1993). Também há controvérsias entre diferentes estudos, para a depressão maior, quanto, por exemplo, à questão de se verificarem variações nas diferenças de prevalência entre sexos masculino e feminino, conforme as faixas etárias consideradas: encontram-se na literatura informações de que tais diferenças existem somente entre a puberdade e a quinta década (Noble, 2005; Bebbington, 1998), e outras que, contrariamente, sustentam que a proporção de duas mulheres para um homem se mantém ao longo de toda a vida (Angst *et al.*, 2002). Os tipos de comorbidades também parecem ser distintos conforme o sexo, com homens apresentando mais doenças cardíacas e diabetes e mulheres, mais enxaquecas e disfunção tireoideana (Angst *et al.*, 2002).

Com este cenário, mesmo levando em conta as divergências existentes quanto à realidade e à abrangência das diferenças de gênero nas depressões, busca-se reconhecer suas possíveis causas e conseqüências. Neste trabalho, alguns aspectos de duas dimensões interligadas nessas diferenças, a biológica e a psicossocial, serão abordados.

Aspectos biológicos

Muitos estudos têm sido realizados nas últimas décadas tentando entender os mecanismos subjacentes à depressão e em que consistiria sua diátese. Hoje parece consensual que, antes de tudo, deve ser afirmada a pluralidade dos fatores etiológicos envolvidos, o que não faz prescindir da necessidade de se estudar com cuidado cada possível fator em particular. Desde o desenvolvimento da hipótese monoaminérgica para explicar as possíveis causas da depressão, houve um crescente fortalecimento da importância atribuída ao papel da neurotransmissão cerebral na fisiopatologia dos estados de humor. Inicialmente as idéias desenvolvidas em torno do tema foram demasiado simplistas, mas isso foi se modificando e hoje os modelos propostos são muito mais complexos e abrangentes. Uma ampla gama de substâncias presentes no cérebro tem sido identificada como agentes neurotransmissores e neuromoduladores. Passou-se a considerar o modelo de interação entre os

diversos sistemas de neurotransmissão e a existência de diferentes níveis de transformações neurobiológicas possivelmente envolvidas no processo, como as cascatas de reações intracelulares, a atuação dos genes e especialmente o fenômeno da neurogênese (Kalia, 2005; Scorza *et al.*, 2005; Duman, 2004; Nestler, 2002).

Dentre as possíveis diferenças nas manifestações depressivas entre homens e mulheres, em âmbito biológico, chamam a atenção o funcionamento hormonal e suas conseqüências. Embora não se possa deixar de frisar que as evidências ainda são escassas, há que se notar os resultados dos vários estudos na área. Até a adolescência, a prevalência de depressão parece ser semelhante entre os dois sexos (Kessler e Walters, 1998). Num momento, que possivelmente se situa em torno do estágio III de Tanner, haveria um aumento da vulnerabilidade em meninas e paralelamente, a partir do estágio II, um decréscimo em meninos (Angold *et al.*, 1998). Outros autores tomam a menarca como referência para a virada das diferenças de prevalência para a depressão entre os dois sexos (Nolen-Hoeksema e Girgus, 1994). Eventualmente é formulada a pergunta sobre se o determinante dessas diferenças de gênero seria o aumento de vulnerabilidade feminina ou a diminuição masculina (Parker e Brotchie, 2004). A despeito de muitas incertezas, as evidências têm apontado para o fato de o estrogênio, que é sintetizado nos ovários, placenta, tecido adiposo e também no cérebro, afetar o humor e a cognição, atuando não só no hipotálamo, mas também no hipocampo e cerebelo (Li e Shen, 2005; Seeman, 1997). Suas múltiplas ações no sistema nervoso central relacionam-se com crescimento e diferenciação de dendritos e axônios no cérebro em desenvolvimento, com arborização dendrítica e sinaptogênese no cérebro maduro, com a modulação da produção e liberação de neurotransmissores e como protetor contra citotoxicidade glutamatérgica (Li e Shen, 2005). Já se argumentou que a ciclicidade na liberação de estrogênio, com grande flutuação de suas quantidades circulantes, típica do funcionamento da mulher entre a menarca e a menopausa, poderia ser mais importante que os níveis absolutos de hormônio circulante, enquanto causa da vulnerabilidade ao estresse e indiretamente à depressão (Seeman, 1997). Aparentemente, o estrogênio favorece tanto a neurotransmissão serotoninérgica quanto a noradrenérgica (Parker e Brotchie, 2004) e não parece lógico que a vulnerabilidade a sintomas afetivos ocorresse por causa de sua maior disponibilidade no organismo de mulheres em idade fértil.

A progesterona parece interferir de modo aproximadamente oposto ao estrogênio, inclusive aumentando a atividade da monoaminoxidase (Parker e Brotchie, 2004). Assim, os hormônios gonadais circulantes modulam os fenômenos de neurotransmissão cerebral e participam da regulação dos estados de humor em diferentes situações que envolvem sintomas depressivos. As estimativas de prevalência de sintomas pré-menstruais

chegam a 75% para mulheres entre a menarca e a menopausa e as de transtorno de disforia pré-menstrual (TDPM) oscilam entre 3% e 8% para essas mesmas mulheres, e ambas as condições são caracterizadas por francas alterações do humor, com acentuada gravidade no TDPM (Steiner *et al.*, 2003). A tristeza pós-parto (*blues*) atinge entre 26% e 85% das parturientes, dependendo dos critérios diagnósticos, e a depressão maior pós-parto chega a 15% (Steiner *et al.*, 2003). Vale lembrar das alterações bruscas de balanço de estrogênio e progesterona nessas condições.

Uma revisão de estudo epidemiológico concluiu que a diferença de prevalência entre os sexos para a depressão maior surge na adolescência, quando ocorrem mudanças hormonais. No entanto, quando alterações comparáveis ocorrem em outros momentos de vida da mulher, como gravidez, menopausa e durante o uso de anticoncepcionais, estas não teriam influência significativa nas taxas de prevalência de depressão (Kessler, 2003).

O hormônio liberador de tireotropina também tem despertado interesse de pesquisadores e um estudo mostra uma quantidade significativamente maior desse hormônio no fluido espinhal em homens com depressão ou transtorno bipolar, em comparação com mulheres acometidas dos mesmos transtornos; a par disso, há sugestões de que a administração de hormônio liberador de tireotropina teria efeitos terapêuticos nos transtornos do humor (Frye *et al.*, 1999).

As características eletroencefalográficas, denotando alterações de funcionamento em certas áreas cerebrais, na depressão, também têm sido apontadas como possíveis indicadores das diferenças dos transtornos depressivos entre homens e mulheres (Heller, 1993). Em relação a pacientes com quadros depressivos que eclodiram na infância, há pelo menos um estudo mostrando assimetria funcional, com predominância de atividade cerebral em lobo frontal direito em relação ao esquerdo só para as mulheres (Miller *et al.*, 2002).

Estudos sobre hereditariedade relativos à depressão maior ainda mostram controvérsias quanto a diferenças devidas ao gênero, e há pelo menos uma revisão com metanálise que não verificou distinções significativas entre os sexos (Sullivan *et al.*, 2000).

Aspectos psicossociais

As diferenças nos papéis sociofamiliares desempenhados por homens e mulheres e suas conseqüências psicológicas podem ser muito significativos para as diferenças entre eles, quando se tornam deprimidos, mesmo que não funcionem como fatores determinantes exclusivos (Justo *et al.*, submetido).

Existe muita variação entre os modos como homens e mulheres estabelecem suas relações nas diversas culturas e no tempo, mas dificilmente se poderia afirmar a existência de sociedades ou momentos em que há uniformidade de papéis ou equivalência

de poder entre eles. Ao longo da história, a mulher freqüentemente tem estado em posição de submissão em relação ao homem. Poderia se argumentar que isso vale mais na esfera dos assuntos públicos do que dos privados, mas se o exercício do poder tem sido atributo feminino em certas situações, isso não ocorre de modo franco, aberto e duradouro. É possível que em certas situações, esta forma de relação traga desvantagens para os homens, por exemplo, quando da necessidade de assumir a responsabilidade por decisões arriscadas ou ter que manter um emprego por ocupar o lugar de principal mantenedor financeiro da família. Contudo, nas últimas décadas, vêm ocorrendo mudanças sociais em que a mulher é cada vez mais solicitada a contribuir financeiramente com o sustento da família, tendo que obter emprego que gere renda e, ao mesmo tempo, continuar responsável por funções domésticas que já eram suas, ocorrendo uma sobrecarga de trabalho e responsabilidades. Embora a mulher também possa obter benefícios dessas transformações, sua carga de estresse tende a ser maior (Aube *et al.*, 2000; Martire *et al.*, 2000; Kandel *et al.*, 1986). Quanto ou de que modo isso geraria ou agravaria os sintomas depressivos, permanece como questão em aberto.

Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais sensíveis a conflitos nas relações sociofamiliares que os homens (Kendler *et al.*, 2001; Maciejewski *et al.*, 2001). Outro estudo não verificou diferenças entre os sexos quanto à influência de fatores psicossociais na depressão, embora os autores afirmem sua importância para ambos os sexos (Zlotnick *et al.*, 1996).

Um estudo comparando pessoas com incapacidade intelectual de ambos os sexos mostrou que as mulheres apresentam maiores escores de depressão que os homens; e ainda, as mulheres com sintomas depressivos mais acentuados freqüentemente tinham menos suporte social e mais situações de abuso do que mulheres que apresentavam escores mais baixos. Essa diferença não se verificou entre os homens com escores mais altos e mais baixos (Lunsky, 2003).

Em adolescentes também há indícios de que o sexo feminino é mais suscetível a eventos estressantes oriundos do meio ambiente que o sexo masculino, estando essa suscetibilidade associada à maior presença de sintomas depressivos (Hankin e Abramson, 2001).

O abuso sexual na infância está associado à maior prevalência de depressão na vida adulta para ambos os sexos, entretanto esse tipo de violência ocorre mais freqüentemente com mulheres (Weiss *et al.*, 1999; Cutler e Nole-Hoeksema, 1991).

Em estudo sobre prevalência de transtornos depressivos durante um ano na cidade de Salvador (BA), foi demonstrado que o menor nível educacional estava mais fortemente relacionado à presença de transtornos depressivos em mulheres que em homens (Almeida-Filho *et al.*, 2004), em consonância com outros estudos conduzidos no Brasil (Ludermir e Lewis, 2001; Lima *et al.*, 1998).

A condição de não estar casado (solteiro, divorciado ou viúvo) estava associada à menor prevalência de depressão, em homens; para as mulheres, ser solteira era condição associada à menor prevalência de depressão em comparação com ser casada, divorciada ou viúva (Almeida-Filho *et al.*, 2004). Considerando-se as condições socioeconômicas, na classe mais favorecida, os homens apresentaram taxas de depressão mais elevadas que as mulheres, enquanto na classe mais pobre, as mulheres tiveram essas taxas duas vezes e meia mais elevadas que os homens (Almeida-Filho *et al.*, 2004).

Discussão

A proporção de duas mulheres: um homem para a prevalência de depressão maior é extensamente citada na literatura científica sobre os transtornos do humor. Há alguns estudos epidemiológicos bem conduzidos que aparentemente sustentam tal informação (Angst *et al.*, 2002; Weissman *et al.*, 1996; Weissman *et al.*, 1993; Maier *et al.*, 1999). Uma revisão sistemática com metanálise concluiu que, pelo menos no aspecto epidemiológico, até o momento as evidências mostram que essa distribuição tem robustez por meio de diversos grupos étnico-culturais (Kuhener, 2003). Contudo, há pontos ainda não esclarecidos e que se tornam possíveis indicadores da demanda por mais estudos dessa natureza ou pelo menos de re-análises de resultados. Por exemplo, um estudo realizado na Dinamarca mostrou uma diferença de prevalência entre os sexos para depressão menor, mas não para depressão maior (Olsen *et al.*, 2004). Há autores que afirmam que a proporção 2:1 pode ser, em alguma extensão, determinada por artefatos de pesquisa, e embora a preponderância de mulheres seja genuína para certas populações, isto não seria equivalente em todos os países e culturas, podendo até não ocorrer em algumas populações (Piccineli e Wilkinson, 2000). Outro estudo norueguês questiona a validade dessa diferença entre gêneros, mediante a aplicação da escala de HADS-D, para populações hospitalares, todavia o número de pacientes incluídos foi muito pequeno (Nortvedt, 2006).

Também são apontadas peculiaridades entre o modo de lidar com alterações de saúde, entre os sexos, e que poderiam funcionar como artefatos em algumas análises de dados epidemiológicos. Por exemplo, as mulheres parecem ser mais propensas que os homens a lembrar e relatar suas alterações de humor que ocorreram no passado (Wilhem e Parker, 1994).

A influência dos aspectos sociais e psicológicos parece importante não só na gênese propriamente dita dos estados depressivos, mas também no modo de apresentação dos sintomas e na função que estes podem ter nas relações sociofamiliares (Justo *et al.*, submetido). Em alguns contextos, as mulheres parecem apresentar mais sintomas somáticos que os homens (Wenzel *et al.*, 2005). Mesmo em caráter puramente especulativo, pode-se questionar se seria mais viável para a mulher,

em certas condições sociais e psicológicas, manifestar dor psíquica por meio de queixas corporais. Vale destacar a transformação no papel da mulher dentro da família e na sociedade, ocorrida nas últimas décadas, e o ônus que parece ter recaído sobre ela com o acúmulo de responsabilidades, além de não ter havido aumento proporcional de seu poder decisório ou mesmo reconhecimento adequado de suas condições.

Por outro lado, as diferenças biológicas, especialmente as de caráter endócrino, são sugestivas não só da autenticidade da distinção entre depressões de homens e de mulheres, mas também levam a pensar que parte da diferença seja devida a hormônios sexuais.

Os estudos disponíveis na literatura, frequentemente, apresentam resultados discrepantes quando tentam correlacionar transformações hormonais na adolescência e sintomas afetivos, mas isso ocorre possivelmente em virtude de questões metodológicas (Hayward e Sanborn, 2002). Não se deve perder de vista o fato de que nessa fase da vida há alterações marcadas pelas ações hormonais, como as do hormônio liberador das gonadotrofinas, induzindo a produção de hormônio luteinizante, que promove grande produção da testosterona em meninos, levando, possivelmente, a mudanças de comportamento com aumento da agressividade, assertividade e diminuição da timidez (Parker e Brotchie, 2004). Por outro lado, nas meninas ele induz a produção de hormônio luteinizante, e este, somado ao hormônio foliculo-estimulante, promove ovulação e produção de esteróides hormonais (estrogênio e progesterona). Essas mudanças biológicas, com estímulos ambientais, têm sido associadas ao surgimento da diátese “depressogênica” feminina na adolescência (Cyranowski *et al.*, 2000; Seeman, 1997).

Embora a associação entre sintomas depressivos e alterações hormonais, para fases outras que não a adolescência, tenha sido questionada (Kessler, 2003), parece significativo que a síndrome pré-menstrual e o transtorno de disforia pré-menstrual associam-se com alterações do humor. Da mesma forma, não se pode negar que as depressões passíveis de ocorrência no período em torno do parto e na menopausa fazem pensar nas modificações das condições hormonais, assim como as situações anteriormente mencionadas.

A questão das diferenças anatomofuncionais e genéticas relacionadas a diferenças de gênero nas depressões, talvez mais do que outros tópicos, ainda mereça maior esclarecimento.

É digno de nota o fato de que cada vez mais se demonstra que homens e mulheres respondem de modos diferentes aos antidepressivos (Khan *et al.*, 2005; Kornstein *et al.*, 2002), o que reforça a importância dos aspectos biológicos em relação ao tema.

Finalizando, vale lembrar que mais pesquisas sobre o tema são necessárias para um conhecimento sólido do tema e que futuros estudos deveriam considerar a necessidade de avaliar populações com proporções semelhantes de homens e mulheres.

Conclusão

A clarificação do que é válido e relevante nas diferenças de gênero para as depressões pode ser importante para várias

ações científicas e assistenciais, inclusive com melhora da capacidade diagnóstica e maior adequação de tratamentos. Até o presente momento, as controvérsias ainda são mais frequentes do que as conclusões bem fundamentadas.

Referências bibliográficas

- ALMEIDA-FILHO, N. *et al.* - Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity and social class. *Soc Sci Med* 59:1339-53, 2004.
- ANGOLD, A.; COSTELLO, E.J.; WORTHMAN, C.M. - Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med* 28:51-61, 1998.
- ANGST, J. - Epidemiology of depression. In: Honig, A.; Van Praag, H.M. (eds.). *Depression: neurobiological, psychological and therapeutic advances*. Chichester: John Wiley & Sons, 1997. pp. 17-29.
- ANGST, J. *et al.* - Gender differences in depression: epidemiological findings from the European Depres I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252(5):201-9, 2002.
- AUBE, J.; FLEURY, J.; SMETANA, J. - Changes in women's roles: impact on and social policy implications for the mental health of women. *Dev Psychopathol* 12:633-56, 2000.
- BEBBINGTON, P.E. - Sex and depression. *Psychol Med* 28:1-8, 1998.
- BROWN, D.R. *et al.* - Major depression in a community sample of African Americans. *Am J Psychiatry* 152:373-8, 1995.
- CUTLER, S.E.; NOLEN-HOEKSEMA, S. - Accounting for sex differences in depression through female victimization: childhood sexual abuse. *Sex Roles* 24:425-38, 1991.
- CYRANOWSKI, J.M. *et al.* - Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 57:21-7, 2000.
- DEL PORTO, J.A. - Bipolar disorder: evolution of the concept and current controversies. *Rev Bras Psiquiatr* 26(Suppl 3):3-6, 2004.
- DUMAN, R.S. - Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 56:140-5, 2004.
- FRYE, M. *et al.* - CSF thyrotropin-releasing hormone gender difference: implications for neurobiology and treatment of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11: 349-53, 1999.
- HANKIN, B.L.; ABRAMSON, L.Y. - Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychol Bull* 127:773-96, 2001.
- HAYWARD, C.; SANBORN, K. - Puberty and the emergence of gender differences in psychopathology. *J Adoles Health* 30(4):49-58, 2002.
- HELLER, W. - Gender differences in depression: perspectives from neuropsychology. *J Affect Disord* 29:129-43, 1993.
- JUSTO, L.P. *et al.* - Anxious and depressive symptoms in Latin American women: questions about societal factors. Submitted to *J Affect Disord*.
- KALIA, M. - Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54 (5 suppl 1):24-7, 2005.
- KANDEL, D.B.; DAVIES, M.; RAVEIS, V.H. - The stressfulness of daily social roles for women: marital, occupational and household roles. *J Health Soc Behav* 26:64-78, 1986.
- KENDLER, K.S.; THORNTON, L.M.; PRESCOTT, C.A. - Gender differences in rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 158:587-93, 2001.
- KESSLER, R.C. - Epidemiology of women depression. *J Affect Disord* 74(1):5-13, 2003.
- KESSLER, R.C.; WALTERS, E.E. - Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety* 7:3-14, 1998.
- KHAN, A. *et al.* - Sex differences in antidepressants response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 25(4):318-24, 2005.
- KORNSTEIN, S.G.; SLOAN, D.M.; THASE, M.E. - Gender-specific differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 36(4 suppl 3):99-112, 2002.
- KUHENER, C. - Gender differences in unipolar depression: an updating of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 108(3):168-74, 2003.
- LEVAV, I. *et al.* - An epidemiological study of mental disorders in a 10-years cohort of young adults in Israel. *Psychol Med* 23:691-707, 1993.
- LI, R.; SHEN, Y. - Estrogen and brain: synthesis, function and diseases. *Front Biosci* 10:257-67, 2005.
- LIMA, M.S.; SOARES, B.G.; MARI, J.J. - Saúde e doença mental em Pelotas, RS: dados de um estudo populacional. *Rev Psiq Clin* 25(5):233-42, 1998.
- LUDERMIR, A.B.; LEWIS, G. - Links between social class and common mental disorders in Northeast Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol* 36:101-7, 2001.
- LUNSKY, Y. - Depressive symptoms in intellectual disability: does gender play a role? *J Intellect Disabil Res* 47(6):417-27, 2003.
- MACIEJEWSKI, P.K.; PRIGERSON, H.G.; MAZURE, C.M. - Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychol Med* 31:593-604, 2001.
- MAIER, W. *et al.* - Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord* 53:241-52, 1999.
- MARTIRE, L.M.; STEPHENS, M.A.; TOWNSEND, A.L. - Centrality of women's multiple roles: beneficial and detrimental consequences for psychological well-being. *Psychol Aging* 15:148-56, 2000.

- MILLER, A. *et al.* - Regional patterns of brain activity in adults with a history of childhood-onset depression: gender differences and clinical variability. *Am J Psychiatry* 159:934-40, 2002.
- NESTLER, E.J. *et al.* - Neurobiology of depression. *Neuron* 34:13-25, 2002.
- NOBLE, RE. - Depression in women. *Metabolism* 54(5 S1): 49-52, 2005.
- NOLEN-HOEKSEMA, S.; GIRGUS, J.S. - The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull* 115:424-43, 1994.
- NORTVEDT M.W.; RIISE, T.; SANNE, B. - Are men more depressed than women in Norway? Validity of The Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res* 60(2): 195-198, 2006.
- OLSEN, L.R.; MORTENSEN, E.L.; BECH, P. - Prevalence of major depression and stress indicators in Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 109(2):96-103, 2004.
- PARKER, G.B.; BROTCHE, H.L. - From diathesis to dimorphism, the biology of gender differences in depression. *J Nerv Ment Dis* 192:210-6, 2004.
- PICCINELLI, M.; WILKINSON, F. - Gender differences in depression: critical review. *British J Psychiatry* 177:486-92, 2000.
- SCORZA, F.A. *et al.* - Neurogenesis and depression: etiology or a new illusion?. *Rev Bras Psiquiatr* 27(3):249-53, 2005.
- SEEMAN, M.V. - Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154(12):1641-7, 1997.
- STEINER, M.; DUNN, E.; BORN, L. - Hormones and mood: from menarche to menopause. *J Affect Disord* 74:67-83, 2003.
- SULLIVAN, P.F.; NEALE, N.C.; KENDLER, K.S. - Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157:1552-62, 2000.
- WEISS, E.L.; LONGHURST, J.G.; MAZURE, C.M. - Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 156:816-28, 1999.
- WEISSMAN, M.M. *et al.* - Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 29:77-84, 1993.
- WEISSMAN, M.M. *et al.* - Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276(4):293-9, 1996.
- WENZEL, A.; STEER, R.A.; BECK, A.T. - Are there any differences in frequency of self reported somatic symptoms of depression? *J Affect Disord* 89(1-3):177-81, 2005.
- WILHEM, K.; PARKER, G. - Sex differences in the lifetime prevalence of depression: fact or artifact?. *Psychol Med* 24:97-111, 1994.
- ZLOTNICK, C. *et al.* - Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 153(8):1021-7, 1996.