



Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Avaliação dos Níveis Plasmáticos de VEGF em Idosos com Transtorno Depressivo Maior

Lucélia Scarabeli Silva Barroso

Belo Horizonte

2016

Lucélia Scarabeli Silva Barroso

Avaliação dos Níveis Plasmáticos de VEGF em Idosos com Transtorno Depressivo Maior

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular.

Orientador: Breno Satler de Oliveira Diniz

Co-orientadora: Érica Leandro Marciano Vieira

Barroso, Lucelia Scarabeli Silva.
B277a Avaliação dos níveis plasmáticos de VEGF em idosos com Transtorno Depressivo Maior [manuscrito]. / Lucelia Scarabeli Silva Barroso. -- Belo Horizonte: 2016.
65f.: il.
Orientador (a): Breno Satler de Oliveira Diniz.
Coorientador (a): Érica Leandro Marciano Vieira.
Área de concentração: Medicina Nuclear.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Depressão. 2. Idoso. 3. Fator A de Crescimento do Endotélio Vascular. 4. Volume Plasmático. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Diniz, Breno Satler de Oliveira. II. Vieira, Érica Leandro Marciano. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NI M · WM 171 5

Universidade Federal de Minas Gerais

Autoridades

Reitor:

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora:

Prof^a. Sandra Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação:

Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Ado Jório

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Edson Samesima Tatsuo

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Coordenador

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenadora

Prof^a Carolina Cavalieri Gomes

Membros

Prof. Andy Petroianu

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Humberto Correa da Silva

Belo Horizonte

2016

À Deus por me guiar sempre.

Aos meus pais, aos quais devo em grande
parte o que eu sou.

Ao Millan pelo amor e dedicação.

Aos pacientes, razão deste estudo.

Agradecimentos

A Deus por todas as bênçãos derramadas sobre a minha vida. A Sua graça me trouxe até aqui!

Ao meu orientador, professor Breno pela oportunidade de realização deste trabalho, confiança depositada em mim, pela atenção, pelos ensinamentos e também, por que não, pelos puxões de orelha.

À minha co-orientadora, Dr^a Érica, que tão solícita e carinhosamente me amparou e direcionou em um momento muito importante deste processo. Não há palavras que consigam expressar a minha gratidão.

À minha mãe, Jacyra, ao meu pai Adair (*in memoriam*), e toda a minha família. O apoio e o amor constante de vocês foram providenciais durante esta etapa.

Ao Millan, obrigada pelo amor, pela paciência, por ter vivenciado comigo cada fase deste trabalho principalmente nas horas difíceis;

Ao Wilson, à Marilza e à Midiane por todo o apoio e carinho de sempre;

À Camila pela parceria na execução deste trabalho e também por me trazer alegria e leveza durante esta caminhada.

Aos professores e colegas do LIIM pela acolhida, colaboração, apoio, ensinamentos e sugestões que enriqueceram este trabalho.

Aos professores e colegas do INCT de Medicina Molecular pela colaboração.

Aos amigos do Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Sem o incentivo, apoio e compreensão de vocês, eu não conseguiria!

Aos colegas do LINC, especialmente à Ana Paula, Júlia, Natália, Mariana, Mônica, Eduardo, Gesiane e Gizele, pela parceria e aprendizado durante o desenvolvimento deste projeto, além da amizade e companheirismo, risadas e lágrimas.

A todos os meus amigos que de alguma maneira ajudaram para esta realização.

Sumário

Lista de Tabelas	VII
Lista de Figuras	VIII
Resumo.....	IX
1. Introdução.....	10
1.1. Envelhecimento.....	10
1.2. Depressão no Idoso	11
1.2.1. Epidemiologia.....	11
1.2.3. Características Clínicas.....	13
1.3. Fatores Neurotróficos.....	14
1.3.1. VEGF- Caracterização e Ação Biológica.....	16
1.3.2. VEGF e Depressão.....	19
2. Objetivos.....	20
2.1. Objetivo Geral	20
2.2. Objetivos Específicos.....	20
3. Materiais e Métodos	21
3.1. Aspectos Éticos.....	21
3.2. Delineamento do Estudo	21
3.3. Recrutamento e Seleção dos Pacientes.....	21
3.4. Critérios de Inclusão.....	22
3.5. Critérios de Exclusão	22
3.6. Avaliação Psiquiátrica.....	24
3.6.1. MINI-Plus (<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>)	24
3.6.2. Escala de Depressão de Hamilton - 21 itens.....	24
3.6.3. Escala de Avaliação de Demência de MATTIS	25
3.7. Coleta do Material Biológico	26
3.8. Análise do VEGF	26
3.9. Análise Estatística	27
4. Resultados	28
5. Discussão.....	38
6. Conclusão	48
7. Perspectivas	49
8. Referências.....	50
Apêndice.....	60

Apêndice A: Níveis plasmáticos de BDNF e NGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão) e com depressão de início tardio ou precoce	60
Anexos	61
Anexo A- Aprovação no Comitê de Ética - Plataforma Brasil	61
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	62
Anexo C – Ata de defesa	64
Anexo D – Folha de aprovação.....	65

Lista de Tabelas

Tabela 1: Caracterização sócio-demográfica de indivíduos idosos com e sem transtorno depressivo maior.....	30
Tabela 2: Início e tipo de episódio depressivo nos indivíduos com transtorno depressivo maior.....	31
Tabela 3: Níveis de gravidade nos indivíduos com transtorno depressivo maior de acordo com os escores da HDRS-21.....	31
Tabela 4: Níveis plasmáticos de VEGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão) e com depressão de início tardio ou precoce.....	33

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema de sinalização do VEGF.....	18
Figura 2: Fluxograma de recrutamento de idosos com transtorno depressivo maior e indivíduos controles.....	23
Figura 3: Número de indivíduos com TDM de acordo com o tempo de doença (precoce e recorrente) e tipo de episódio (tardio ou único).....	32
Figura 4: Níveis plasmáticos de VEGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão).....	33
Figura 5: Classificação do grau de gravidade dos sintomas depressivos utilizando a pontuação da escala Hamilton de 21 questões (HDRS-21).	34
Figura 6: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com depressão leve, moderado e grave, em relação ao grupo Controle.	35
Figura 7: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com depressão precoce e tardia em relação ao grupo Controle.	36
Figura 8: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com episódio depressivo recorrente ou episódio único em relação ao grupo Controle.....	36
Figura 9: Análise de associação entre os níveis plasmáticos de VEGF e a gravidade dos sintomas depressivos utilizando a escala Hamilton (HDRS-21).	37
Figura 10: Esquema ilustrativo para identificar quais indivíduos com TDM com sintomas leves encontram-se em episódio único e qual o tempo de desenvolvimento da doença.....	44
Figura 11: Esquema ilustrativo do envolvimento do VEGF na gênese, desenvolvimento e manutenção do TDM em idosos.....	47

Resumo

O transtorno depressivo maior (TDM) é o principal transtorno psiquiátrico cuja causa é multifatorial. Em relação a população idosa, a prevalência do TDM é de 7%, sendo responsável por 1,6% da incapacitação desta faixa etária. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é um dos fatores que têm sido correlacionados a etiologia e/ou desenvolvimento desta doença, porém ainda são limitadas as informações a respeito do seu papel no TDM principalmente, em relação à população idosa. O objetivo deste trabalho foi avaliar a concentração plasmática de VEGF em pacientes idosos com diagnóstico de TDM, associando-os com parâmetros clínicos. Os sujeitos foram recrutados no Ambulatório de Psicogeriatria do Instituto Jenny de Andrade Faria do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram incluídos indivíduos idosos com TDM (n=39) e sem outros diagnósticos psiquiátricos e sem histórico ou evidência de demências. Indivíduos sem depressão foram utilizados como controles (n=31). Todos os sujeitos foram avaliados clinicamente por psiquiatras e neuropsicólogos com o auxílio da ferramenta MINI-Plus. Para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos utilizou-se a HDRS-21. Foram coletados também dados demográficos, presença de comorbidades clínicas e os medicamentos utilizados pelos participantes. O plasma foi obtido a partir de sangue total colhido em tubo com EDTA e armazenado a -80°C até as análises. O VEGF plasmático foi dosado por imunoensaio (tecnologia *Luminex® - Merck-Millipore®*). Os resultados mostraram que os níveis plasmáticos de VEGF estão diminuídos nos idosos com TDM (Grupo Depressão) em relação aos idosos controles (Grupo Controle). Quando estratificamos em depressão leve, com o início tardio e com episódio único, demonstrou-se que esses idosos apresentam níveis reduzidos de VEGF. Análises de correlação foram realizadas e encontramos uma correlação negativa entre os níveis de VEGF na depressão de início precoce com sintomas depressivos leves. Concluiu-se, assim, que o VEGF é um possível marcador em potencial para o início do estabelecimento do TDM, principalmente em idosos. Nossos resultados também reforçam a relevância de alterações vasculares na depressão geriátrica com a redução dos níveis de VEGF nos idosos com TDM de início tardio, podendo esse fator de crescimento ser o elo entre essas duas situações.

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is the leading psychiatric and multifactorial disorder. In relation to the elderly population, the prevalence of MDD is 7%, accounting for 1.6% of disability in this age group. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the factors that have been correlated with the etiology and / or development of this disease, but the information about its role in MDD is still limited, mainly in relation to the elderly population. The objective of this study was to evaluate the VEGF plasma concentration in elderly patients diagnosed with MDD, associating them with clinical parameters. The subjects were recruited at the Psychogeriatric Outpatient Clinic of the Jenny de Andrade Faria Institute, Hospital das Clínicas, UFMG. We included elderly individuals with MDD (n = 39) and without other psychiatric diagnoses, and without history or evidence of dementias. Subjects without depression were used as controls (n = 31). All subjects were clinically evaluated by psychiatrists and neuropsychologists with the help of the MINI-Plus tool. HDRS-21 was used to assess the severity of depressive symptoms. Demographic data, the presence of clinical comorbidities and the medications used by the participants were also collected. Plasma was obtained from whole blood collected in EDTA tube and stored at -80 ° C until analysis. Plasma VEGF was measured by immunoassay (Luminex® technology - Merck-Millipore®). The results showed that plasma levels of VEGF are decreased in the elderly with TDM (Depression Group) in relation to the elderly controls (Control Group). Our results showed that when stratified into mild depression, late onset and single episode, these elderly individuals have been shown decreased levels of VEGF. Correlation analyzes were performed and we found a negative correlation between VEGF levels in early-onset depression with mild depressive symptoms. We concluded, therefore, that VEGF is a potential marker for the onset of TDM, especially in the elderly. Our results also reinforce the relevance of vascular changes in geriatric depression with the reduction of VEGF levels in the elderly with late-onset MDD, and this growth factor may be the link between these two situations.

1. Introdução

1.1. Envelhecimento

O envelhecimento, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), pode ser considerado como um processo sequencial, individual, cumulativo, irreversível, universal, não patológico de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte (WHO,2016). Este processo pode ser normal e está relacionado à diminuição da capacidade de adaptação do indivíduo às agressões do ambiente não havendo prejuízo na independência da realização de atividades diárias e é caracterizado por senescência (Kempermann *et al.*, 2015). De outro lado, pode ser anormal, caso esta adaptação não ocorra adequadamente, podendo levar ao desenvolvimento de alguma condição patológica, como o surgimento de doenças crônico-degenerativas, que apresentam aspectos negativos tais como a incapacidade progressiva para a vida saudável e ativa. Incapacidade essa que é caracterizada como senilidade (Ciosak *et al.*, 2011). Por causa disso, o envelhecimento exige a atenção e intervenção dos profissionais de saúde para a manutenção da qualidade de vida dos idosos, considerando os processos de perdas próprias do envelhecimento e as possibilidades de prevenção, manutenção e reabilitação do seu estado de saúde (Blazer, 2003; Luppá *et al.*, 2008; Lyness *et al.*, 2009)

O limite de idade entre o indivíduo adulto e o idoso é 65 anos em nações desenvolvidas e 60 anos nos países emergentes, sendo o envelhecimento populacional então uma consequência do desenvolvimento econômico e social (WHO, 2016). No Brasil, a política nacional do idoso (PNI), Lei nº8. 842, de 4 de janeiro de 1994 (Brasil, 1994), e o estatuto do Idoso, Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003 (Brasil, 2003), definem “idoso” como aquelas pessoas com idade maior ou igual a 60 anos. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2013, a população idosa ultrapassava 23,9 milhões de brasileiros, cerca de 11,7% da população brasileira, e em 2060 estima-se que

essa população representará 33,7%, num total de 73,5 milhões de pessoas (IBGE, 2013). Dentre os diversos transtornos que acometem os idosos, o Transtorno Depressão Maior (TDM) merece atenção especial.

1.2. Depressão no Idoso

1.2.1. Epidemiologia

O TDM é o transtorno psiquiátrico de maior prevalência e incidência em todo o mundo. Segundo a OMS, mais de 350 milhões de pessoas sofrem de sintomas depressivos, sendo uma das principais causas que levam à perda da funcionalidade e prejuízo da execução das atividades de vida diária, além de ser uma das maiores contribuições para a carga de doenças. (WHO, 2016).

O TDM ocorre em cerca de 7% da população de idosos em geral e é responsável por 1,6% do total de incapacidade na faixa etária acima de 60 anos (WHO, 2013). Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos e na Região Metropolitana de São Paulo sugerem que a prevalência do TDM varie entre 4% a 12%, respectivamente, em idosos residentes na comunidade, porém, uma grande parcela desta população apresenta sintomas depressivos, mas não preenche critérios para TDM (Byers *et al.*, 2010; Viana & Andrade, 2012).

Outros estudos relatam que quase um terço (29%) dos idosos residentes na comunidade apresentam queixas depressivas, sendo que o principal sintoma relatado é a disforia leve. Destes indivíduos, 15% preenchem critérios para síndromes depressivas menores, 2% apresentam distímia e 4% apresentam transtorno de ajustamento com sintomas depressivos (Blazer *et al.*, 1987; Koenig & Blazer 1992). Ainda, Barcelos-Ferreira e colaboradores (2010) demonstraram em um estudo de meta-análise que a estimativa das taxas de prevalência de depressão maior no Brasil, seja de 7%, enquanto que de sintomas depressivos clinicamente significativos seja cerca de 26% na população brasileira (Barcelos-Ferreira, *et al.*, 2010).

1.2.2 - Sintomas, Diagnóstico e Classificação do TDM no Idoso

Episódios de DM são caracterizados pela presença de sintomas relacionados ao humor (tristeza, anedonia, apatia, desesperança, ansiedade, irritabilidade, ideias e/ou planos suicidas), alterações psicomotoras (lentificação ou agitação), somáticas (dores e sintomas físicos em geral), cognitivas (relacionadas a atenção, cálculos, memória) e neurovegetativas (sono, apetite, libido e ritmos biológicos) (Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais - DSM-IV) (APA, 2002).

Segundo os critérios da versão traduzida do DSM-IV, para o diagnóstico de DM, pelo menos cinco critérios devem estar presentes por pelo menos duas semanas e não mais que dois anos, havendo também prejuízo no funcionamento psicossocial ou sofrimento significativo. Dentre os sintomas relatados, o humor deprimido ou perda do interesse ou prazer devem se fazer presentes (APA, 2002). Para classificação do episódio depressivo é utilizada a Classificação Internacional de Doenças (CID), que avalia o número de episódios, a sua intensidade e a importância clínica dos sintomas e subdivide o episódio depressivo em leve (dois ou três sintomas sem grave prejuízo nas atividades diárias); moderado (quatro ou mais sintomas com sério prejuízo nas atividades diárias); grave sem sintomas psicóticos (grande número de sintomas com alta intensidade, severo prejuízo nas atividades diárias, ideação suicida elevada e com ou sem sintomas somáticos); grave com sintomas psicóticos (episódio depressivo grave acompanhado de alucinações, ideias delirantes, lentidão psicomotora ou de estupor de uma gravidade tal que todas as atividades sociais normais tornam-se impossíveis; pode existir o risco de suicídio, de desidratação ou de desnutrição) (OMS, 1997)

A avaliação da intensidade dos sintomas depressivos é realizada na avaliação clínica médica com o auxílio de instrumentos como a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) de 1960 (Hamilton, 1960), que foi o instrumento de escolha neste trabalho.

1.2.3. Características Clínicas

Os quadros depressivos na população idosa associam-se com maior risco de desfechos negativos para a saúde, tais como declínio cognitivo e funcional, elevada comorbidade com doenças clínicas, elevado nível de utilização de recursos de saúde em geral, hospitalizações mais frequentes e mortalidade (Blazer *et al.*, 2001, Ganguli *et al.*, 2002, Huang *et al.*, 2000, Unützer *et al.*, 2000). Além disto, a depressão no idoso caracteriza-se por alto risco de recorrência, persistência de sintomas residuais e prejuízo funcional significativo (Grabovich *et al.*, 2010; Kiosses *et al.*, 2013; Yen *et al.*, 2011). Os quadros subsindrômicos também se associam a prejuízos funcionais significativos e são, em muitos casos, preditores de episódios depressivos maiores nesta população (Ayuso-Mateos *et al.*, 2010; Meeks *et al.*, 2011).

A idade na qual o primeiro episódio depressivo acontece nos idosos caracteriza a depressão como de início precoce ou tardio. Se o idoso apresentar episódios depressivos recorrentes antes dos 60 anos, caracteriza-se como depressão de início precoce enquanto que se o primeiro episódio acontecer a partir dos 60 anos, são caracterizados como de início tardio (OMS, 1997)

A depressão tardia está associada à má resposta terapêutica, ao pior prognóstico o que pode ser decorrente da também associação com o comprometimento funcional e cognitivo significativos e o progressivo desenvolvimento de demência em alguns pacientes, em particular a doença de Alzheimer (DA) e demência vascular (Salloway *et al.*, 1996; Diniz, 2013). O risco familiar para depressão declina com o envelhecimento e os transtornos de início tardio podem ser consequência de doenças cuja incidência aumenta com a idade, como as doenças vasculares e neurodegenerativas (Novaretti *et al.*, 2001).

A depressão impacta diretamente na qualidade de vida dos indivíduos. Principalmente no caso dos idosos, muitas vezes existe uma íntima associação entre outras doenças clínicas, principalmente crônicas, e quadros depressivos no idoso. Idosos deprimidos apresentam uma elevada frequência de

comorbidades clínicas, principalmente doenças cardio e cerebrovasculares, endócrino-metabólicas e quadros dolorosos (Blay *et al.*, 2007). A frequência de quadros depressivos em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (pós-IAM) e pós-acidente vascular encefálico (pós-AVE) é significativamente maior que na população geral, variando entre 20 a 30% (Robinson *et al.*, 2003; Thombs *et al.*, 2006). O risco de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desenvolverem episódios depressivos é significativamente maior que a de indivíduos sem DM2 (OR = 2.0) (Anderson *et al.*, 2001) e a prevalência destes quadros em pacientes com DM2 varia entre 15 a 30% (Pouwer *et al.*, 2010).

Porém, a relação entre depressão e comorbidades clínicas provavelmente é bidirecional. Indivíduos com história de episódios depressivos apresentam risco aumentado de desenvolver quadro de DM2 (OR=1,60) e de apresentar IAM (OR=1,81) no acompanhamento de longo prazo, independente de outros fatores de risco (Mezuk *et al.*, 2008, Nicholson *et al.*, 2006). Em geral, a interação entre depressão e doenças clínicas em idosos está relacionada à evolução menos satisfatória tanto do quadro clínico quanto do quadro psiquiátrico, declínio cognitivo e funcional, pior qualidade de vida, maior tempo de internação, maiores custos diretos e indiretos, e maior mortalidade (Koenig *et al.* 1993; Schulz *et al.* 2002; Noël *et al.* 2004; Blay *et al.*, 2011).

1.3. Fatores Neurotróficos

Fatores neurotróficos são citocinas (Windebank, 1990) que mantêm a sobrevivência neural no desenvolvimento embrionário e promovem a diferenciação, facilitam o crescimento axonal, guiam a direção do crescimento nervoso, mantêm a sobrevivência dos neurônios maduros e aceleram a neurogênese (Holtzman e Mobley, 1994), exercendo, assim, um forte controle celular nos estágios embrionário e pós-natal. Alguns dos fatores de crescimento mais estudados incluem o fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), o fator de crescimento do endotélio vascular, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), fator de transformação do crescimento, TGF (*transforming growth factor*), o fator de crescimento do nervo, NGF (*nerve growth*

factor), e o fator neurotrófico derivado de células da glia (GDNF) dentre outros (Holtzman, 1994).

Mudanças sutis no padrão de expressão dos fatores neurotróficos podem modificar o desenvolvimento cerebral bem como podem determinar flutuações neuroanatômicas e bioquímicas observadas em estágios tardios do desenvolvimento cerebral. Alterações nesses fatores têm sido associados com patologia e manifestação clínica em vários transtornos psiquiátricos, tais como: esquizofrenia, transtornos do humor, transtornos de ansiedade e no TDM (Girgenti *et al.*, 2007, Issa *et al.*, 2012, Jornada *et al.*, 2010; Nujorno *et al.*, 2012).

Então, em 2006 Duman e colaboradores propuseram a hipótese neurotrófica da depressão, que se baseia nos achados de que o estresse pode causar uma diminuição de neurotrofinas o que levaria a atrofia de estruturas do sistema límbico que controlam o humor, resultando em sintomas de depressão e que o tratamento com antidepressivos pode restabelecer os níveis de neurotrofinas e reverter essa atrofia (Duman *et al.*, 2006)

É bem estabelecido que indivíduos com TDM apresentam redução significativa de marcadores neurotróficos, inclusive idosos. Vários trabalhos mostram que os níveis séricos de BDNF estão reduzidos em indivíduos com TDM (Karege *et al.*, 2002; Diniz *et al.*, 2010; Molendijk, 2011; Yoshida, 2012; Karlovic, 2013; Ladea, 2013), bem como o como o NGF (Diniz *et al.* 2013a; Wiener, 2015) e o GDNF (Takebayashi *et al.*, 2006; Diniz *et al.*, 2012; Tseng *et al.*, 2013; Diniz *et al.*, 2013; Pallavi *et al.*; 2013; Zhang *et al.*, 2014). Especificamente nos idosos, estes achados sugerem que a redução de marcadores neurotróficos se associam com a redução da capacidade de neuroproteção, tornando o SNC e o funcionamento neuronal mais vulnerável a insultos e ao surgimento de alterações neurodegenerativas (Teixeira *et al.*, 2010).

Neste trabalho, nós destacamos o VEGF, que é um dos fatores neurotróficos que atualmente tem despertado interesse da comunidade científica a respeito de sua participação na gênese, no desenvolvimento e na manutenção do quadro depressivo tanto em adultos jovens quanto em idosos.

1.3.1. VEGF- Caracterização e Ação Biológica

O VEGF compreende uma família de citocinas que exercem funções importantes na angiogênese fisiológica e patológica, e na linfangiogênese, além de ser um fator de sobrevivência para o endotélio (Ferrara *et al*, 1997; Dvorak *et al*, 2002; Ferrara, 2004). É sintetizado por diversos tipos celulares: endotélio, macrófagos, plaquetas ativadas, linfócitos T, célula do músculo liso, células renais, queratinócitos, osteoblastos, células tumorais e células cerebrais (astrócitos e células-tronco neuronais) (Nowacka e Obuchowicz, 2012). VEGF pertence a um grupo de glicoproteínas diméricas da qual também fazem parte o fator de crescimento placentário (PGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F. Destes, o VEGF-A, ou apenas VEGF, é o fator mais bem estudado e compreendido (Dvorak *et al*, 2002; Ferrara *et al*, 2003; Roy *et al.*, 2006; Yamazaki *et al.*, 2005).

VEGF-A é uma proteína homodimérica básica de 45 kDa, ligante de heparina, codificada por um único gene localizado no cromossomo 6p21.3 e possui oito éxons separados por sete íntrons. Por *splicing* alternativo, resulta em várias isoformas codificadas a partir da presença ou ausência dos éxons 6a, 7b, 7a. O domínio codificado pelos éxons 1-5 contém os locais de ligação dos receptores do VEGF e é conservado em todas as isoformas (Ferrara *et al* 2003; Ferrara, 2004, Robinson e Stringer, 2001).

Em humanos, já foram descritas pelo menos oito isoformas do VEGF-A que foram nomeadas conforme a quantidade de aminoácidos que cada uma possui. São quatro principais: VEGF121, VEGF165, VEGF206 e quatro relatadas com menor frequência: VEGF145, VEGF183, VEGF162 e VEGF165b. Esta última variante teria um efeito inibitório na mitogênese induzida pelo VEGF (Leung *et al.*, 1989; Tischer *et al.*, 1991; Dvorak *et al*, 1995; Paques *et al*, 1997; Poltorak *et al.*, 1997; Lei *et al.*, 1998; Robinson e Stringer, 2001, Woolard *et al*; 2004; Nagy *et al* 2008).

Embora o VEGF tenha sido descrito primeiramente como um fator relacionado à permeabilidade vascular, estimulador da proliferação do endotélio vascular e

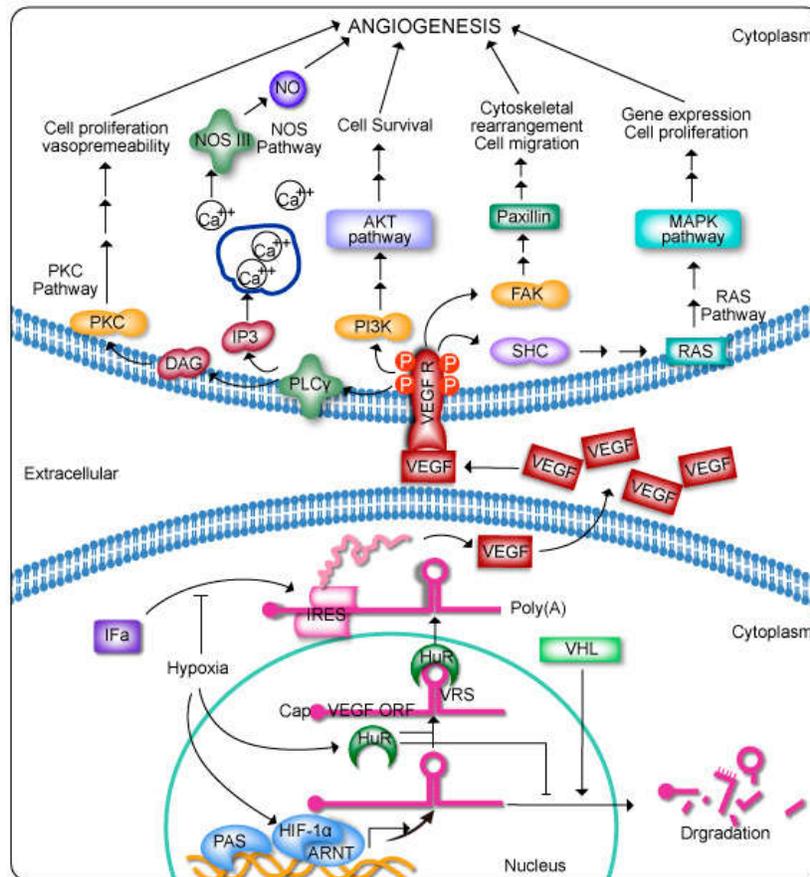
angiogênese, já está bem caracterizado também seu papel como um fator neurotrófico participando de processos importantes como a promoção da neurogênese no hipocampo (Fournier e Duman, 2012), as respostas ao estresse e proteção dos neurônios do estresse oxidativo (Feng *et al.*, 2011; Nowacka e Obuchowicz, 2013; Hao e Rockwell, 2013), influenciando a transmissão sináptica (McCloskey *et al.*, 2005) e ainda beneficiando a função cognitiva como aprendizagem e memória (Cao *et al.*, 2004). Sabe-se que no hipocampo adulto, a neurogênese é intimamente ligada com a angiogênese em curso e esta associação sugere um mecanismo pelo qual a neurogênese pode responder e se adaptar a uma variedade de fatores derivado ou transportado pela vasculatura (Kempermann *et al.*, 2008).

No sistema nervoso, VEGF-A na isoforma VEGF165, é o fator desta família mais abundantemente expressa, enquanto que VEGF-B é limitadamente expressa e VEGF-C e VEGF-D estão envolvidas principalmente no desenvolvimento linfático (Ortega *et al.*, 1999; Petrova *et al.*, 1999, Kowanetz *et al.*, 2006).

A hipóxia tecidual tem sido associada com a angiogênese e há evidências de que a concentração de oxigênio local regula a expressão do VEGF, podendo ser o principal indutor da transcrição do gene *vegf* por meio do Fator Induzido por Hipóxia-1 (*hypoxia-inducible factor-1* – HIF-1) que é sintetizado nas células com baixa tensão de oxigênio (Dvorak *et al.*, 1995, Ferrara *et al.*, 2004). A transcrição do mRNA do VEGF pode, ainda, ser induzida pela secreção de diferentes fatores de crescimento e citocinas, incluindo PDGF, EGF, TNF, TGF- α , TGF- β e IL-1 (Stavri *et al.*, 1995; Robinson e Stringer, 2001; Gabler *et al.*, 2004).

O VEGF induz a angiogênese atuando diretamente nas células endoteliais ao se ligar e ativar os receptores de membrana pertencentes à família tirosina quinase (Figura 1). Três receptores do VEGF são descritos: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, sendo o VEGFR2 o que é mais bem caracterizado e é aquele que medeia quase todas as respostas celulares conhecidas para o VEGF, incluindo a maior parte da elevação da permeabilidade vascular, e as ações mitogênicas e angiogênicas (Brochington *et al.*, 2004, Robman e Stringer, 2001; Terman e Stoletov, 2001). No sistema nervoso, a sinalização mediada por VEGFR2 é a

que predomina e tem efeito estimulante do VEGF na proliferação, migração e sobrevivência de células nervosas de diferentes tipos, tais como microglia, astrócitos, células estaminais neuronais, células de Schwann (Quinn *et al.*, 1993; Brochington *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2003, Ruiz de Almodovar *et al.*, 2009).



adaptado de: http://www.genecopoeia.com/product/search/pathway/h_vegfPathway.php

Figura 1: Esquema de sinalização do VEGF: VEGF estimula a mitogênese das células endoteliais e desempenha um papel chave na angiogênese fisiológica e patológica como na cicatrização de feridas, no crescimento de tumores e doenças isquêmicas. VEGF inicia a vasculogênese embrionária e estimula a angiogênese em tecido maduro por ligação a um dos seus três receptores (VEGFR-1 / Flt-1, VEGFR-2 / KDR / Flk-1, VEGFR-3 / Flt-4) em células endoteliais vasculares. Após a ativação, o VEGFR sofre trans-auto-fosforilação e subsequente ativação de uma cascata de sinalização dependente do tipo de célula, incluindo Src, PLC-g, MAPK, bem como STAT3 e STAT5.

1.3.2. VEGF e Depressão

Nos últimos anos, o papel do VEGF no TDM tem sido hipotetizado sob o modelo neurotrófico da depressão, porém, os mecanismos pelos quais o VEGF seria influenciado pela depressão ou a influencia ainda não foram elucidados.

Vários trabalhos foram realizados a fim avaliar a relação do VEGF com o TDM. Embora grande parte tenha encontrado níveis aumentados nos pacientes em relação aos controles (Kahl *et al.*, 2009, Takebayashi *et al.*, 2010, Lee and Kim, 2012, Galecki *et al.*, 2013, Lu *et al.*, 2013, Berent *et al.*, 2014, Carvalho *et al.*, 2014, Clark-Raymond *et al.*, 2014, Elfving *et al.*, 2014, Nikkheslat *et al.*, 2015), Carvalho e colaboradores (2013) encontraram níveis de VEGF mais baixos em pacientes deprimidos do que nos controles (Carvalho *et al.*, 2013). Ainda, outros autores não encontraram diferença nos níveis de VEGF entre controles e indivíduos deprimidos (Dome *et al.*, 2009; Ventriglia *et al.*, 2009; Kotan *et al.*, 2012; Fornaro *et al.*, 2013).

Isung e colaboradores em 2012 avaliaram os níveis de VEGF em líquido cefalorraquidiano de 43 pacientes que tentaram suicídio em comparação com 20 indivíduos controles. A idade dos pacientes foi de 18 a 69 anos (22-69) entre os homens e de 36 anos (18-68) entre as mulheres; já entre os controles foi de 29 anos (22-41) sendo todos homens. Os pacientes apresentaram níveis de VEGF diminuídos em relação aos controles ($p=0,0004$) e houve uma correlação negativa entre os níveis de VEGF e a gravidade da depressão ($r= -0,31$; $p=0,049$) (Isung *et al.*, 2012)

Estes trabalhos são muito heterogêneos quanto ao delineamento do estudo, ao método do diagnóstico psiquiátrico, à idade dos pacientes, o que torna os dados disponíveis na literatura além de escassos, inconsistentes no que diz respeito ao comportamento e ao papel do VEGF no TDM principalmente em relação à população idosa. Diante do exposto, acreditamos que os níveis de fatores neurotróficos, principalmente o VEGF podem estar alterados em idosos com TDM bem como ter um papel importante tanto no desenvolvimento quanto no prognóstico clínico da doença.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a concentração plasmática de fatores neurotróficos, especificamente o VEGF, em pacientes idosos com diagnóstico de TDM, associando estes com parâmetros clínicos.

2.2. Objetivos Específicos

Caracterizar a amostra de pacientes idosos com TDM quanto a dados sócio-demográficos e clínicos, comparando-os com controles saudáveis;

Avaliar os níveis plasmáticos de VEGF em pacientes idosos com TDM e compará-los com idosos saudáveis;

Comparar os níveis plasmáticos de VEGF em pacientes idosos com TDM com diferentes níveis de gravidade (leve, moderada e grave), tipos de episódio (único ou recorrente); e de início precoce ou tardio da doença em relação aos controles saudáveis;

Correlacionar os níveis plasmáticos de VEGF em pacientes idosos com TDM com variáveis clínicas.

3. Materiais e Métodos

3.1. Aspectos Éticos

Este estudo é parte de um projeto cujo objetivo é avaliar os mecanismos neurobiológicos da depressão maior em idosos (CAEE 20204313.2.0000.5149) (Anexo A). Todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos desta pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido quando do seu ingresso no estudo (Anexo B).

3.2. Delineamento do Estudo

Este é um estudo transversal que envolveu 39 pacientes com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior atendidos no Ambulatório de Psicogeriatria do Hospital das Clínicas da UFMG e 31 indivíduos controles recrutados da comunidade.

3.3. Recrutamento e Seleção dos Pacientes

Os pacientes e idosos controles são provenientes de encaminhamentos externos (postos de saúde, outros ambulatórios do Hospital das Clínicas da UFMG) e do Projeto Mais Vida. Foram triados pela equipe 498 idosos dos quais 269 foram excluídos por preencherem algum dos critérios de exclusão do projeto. Dos 229 indivíduos encaminhados para as avaliações psiquiátrica e neuropsicológica, 8 foram encaminhados para o Ambulatório de Demência e 67 foram diagnosticados com depressão subsindrômica. Os pacientes foram reavaliados a cada 03 (três) meses durante 01 (um) ano, onde foi repetida a avaliação clínica e o material biológico coletado. Neste trabalho foram utilizados os dados da primeira avaliação (tempo zero). Após 01 ano, os pacientes que mantiveram ou agravaram o déficit cognitivo foram excluídos do banco de dados, permanecendo somente aqueles cujo declínio cognitivo na primeira avaliação devia-se à presença de TDM. Neste trabalho foram utilizados os dados da primeira avaliação (tempo zero). Foram então incluídos no banco de dados 154 sujeitos. Destes, 84 foram excluídos por preencherem quaisquer dos critérios de exclusão e/ou por ausência ou inconsistência de informações relevantes para o

presente estudo. Ao final, participaram 70 sujeitos (39 deprimidos e 31 controles), como demonstrado no fluxograma a seguir (Figura 2).

3.4. Critérios de Inclusão

Para o nosso estudo, adotou-se os seguintes critérios de inclusão:

- *Pacientes*: idade \geq 60 anos, ambos os sexos e diagnóstico de transtorno depressivo maior de acordo com os critérios do DSM-IV;
- *Controles*: idade \geq 60 anos, ambos os sexos; ausência de diagnóstico psiquiátrico ou evidência de comprometimento cognitivo; não fazer uso de medicações antidepressivas (para indicações psiquiátricas ou não).

3.5. Critérios de Exclusão

Para o nosso estudo, adotou-se os seguintes critérios de exclusão:

- *Pacientes e Controles*: uso contínuo de medicações anti-inflamatórias e/ou corticoides nas duas últimas semanas; quadro demencial pré-existente; evidência clínica ou história de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico; outros transtornos psiquiátricos maiores (esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar); recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

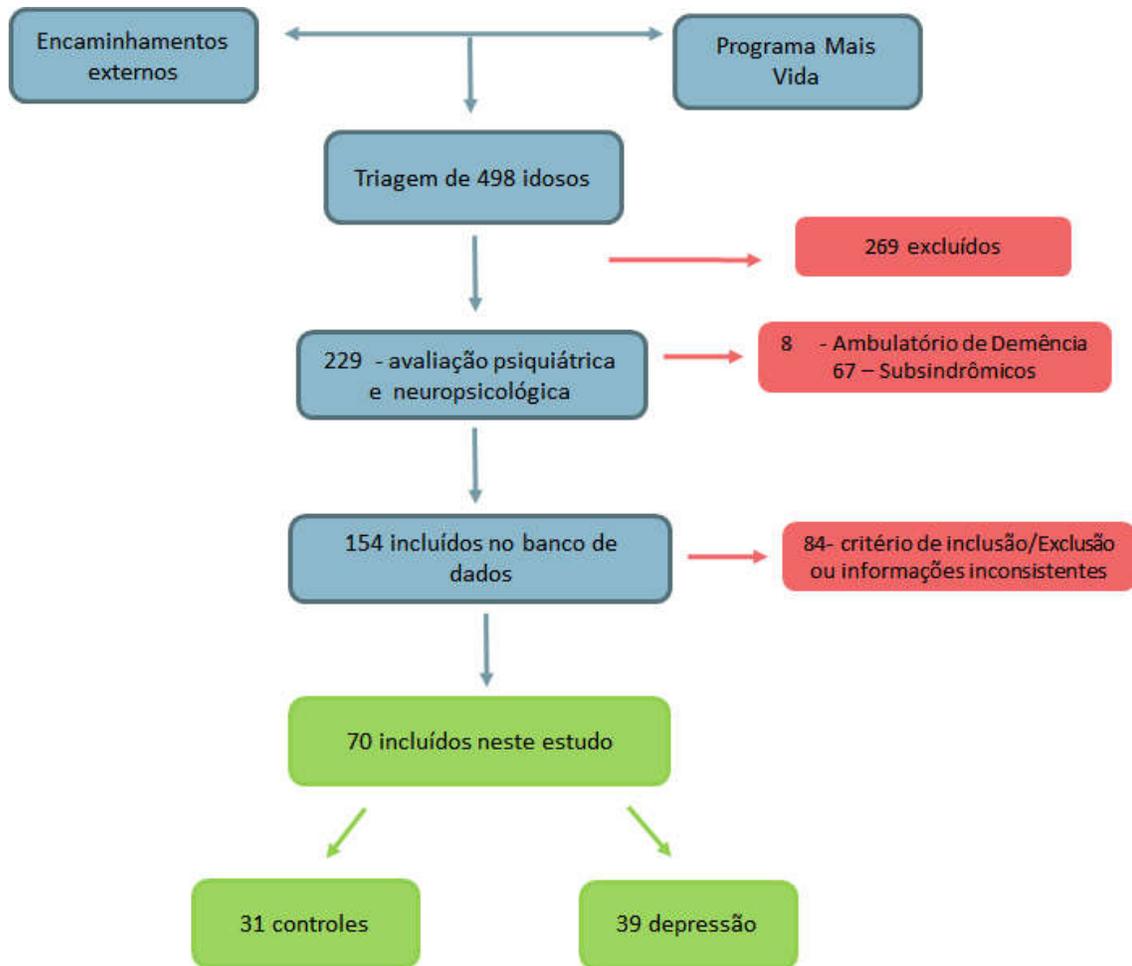


Figura 2: Fluxograma de recrutamento de idosos com transtorno depressivo maior e indivíduos controles.

3.6. Avaliação Psiquiátrica

Para esse estudo, todos os idosos, com ou sem transtorno depressivo maior, foram examinados por um psiquiatra treinado na aplicação de entrevistas e escalas clínicas. Foram utilizadas as seguintes escalas e instrumentos:

3.6.1. MINI-Plus (*Mini International Neuropsychiatric Interview*)

A Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus - *Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian, Version 5.0.0*) é uma entrevista clínica estruturada utilizada para identificar transtornos psiquiátricos do eixo I do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - DSM-IV*) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (Amorim, 2000). O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início, tempo de duração dos transtornos e número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. Este instrumento foi utilizado para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos na população em estudo e é considerado o padrão-ouro neste trabalho com relação ao diagnóstico de transtornos psiquiátricos do eixo I (DSM-IV).

3.6.2. Escala de Depressão de Hamilton - 21 itens

A Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HDRS) foi desenvolvida por Max Hamilton (Hamilton, 1960) para avaliação e quantificação dos sintomas depressivos em pacientes portadores de transtornos do humor e é aplicada pelo observador. Tem sido o instrumento para depressão mais amplamente estudado porque é considerado o padrão-ouro para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos. Neste estudo foi utilizado o escore total para as análises e estratificação dos indivíduos quanto à gravidade dos sintomas depressivos.

Foram adotados os pontos de corte que são descritos como os mais amplamente usados na prática clínica: escores maiores do que 25 - depressão grave; escores de 18 a 24 - depressão moderada; escores de 7 a 17 - depressão leve; e escores menores que 7 definem remissão do quadro ou ausência de depressão (Del Porto, 1989).

3.6.3. Escala de Avaliação de Demência de MATTIS

A Escala de Avaliação de Demência (*Dementia Rating Scale* -DRS), proposta por Steven Mattis (Mattis, 1988), ou somente MATTIS, é uma medida do status cognitivo global, desenvolvida inicialmente para avaliar habilidades cognitivas em pacientes com Doença de Alzheimer. É uma escala de fácil aplicação que consta de 36 atividades em 5 subescalas que avaliam diferentes domínios cognitivos: atenção, início/perseveração, construção, conceituação e memória.

A MATTIS tem sido bastante utilizada tanto na prática clínica como na pesquisa. Isto se deve pela fácil e rápida aplicação (aproximadamente 30 a 40 minutos) e porque fornece informações detalhadas sobre as funções cognitivas, alteradas ou preservadas, o que possibilita a avaliação mais detalhada de maior número de domínios cognitivos (Monsch *et al.*, 1995; Fama *et al.*; 1997; Aguiar *et al.*, 2010).

Neste estudo, a MATTIS foi utilizada como instrumento de rastreio cognitivo. Os resultados foram avaliados individualmente por meio os escores totais obtidos no teste em associação com o tempo de escolaridade. Foram excluídos da amostra aqueles com indícios de demência. Aqueles com comprometimento cognitivo leve (CCL) foram incluídos no estudo.

3.7. Coleta do Material Biológico

Após a avaliação clínica e psiquiátrica, foram coletados 4 mL de sangue em tubos de coleta a vácuo contendo o conservante EDTA como anticoagulante por meio de punção venosa na veia antecubital. O plasma foi separado por centrifugação a 4000 rpm, 4°C, 15 minutos, aliqotado em tubos de polipropileno tipo eppendorf de 0,5 mL e armazenados em freezer -80°C até a análise laboratorial. Os ensaios ocorreram no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e no Laboratório do INCT de Medicina Molecular.

3.8. Análise do VEGF

Para a dosagem do VEGF, utilizou-se o kit HCYTOMAG-60k (Merck Millipore, Darmstadt, Alemanha). As recomendações do fabricante foram seguidas para a análise. Brevemente, as proteínas padrões do kit foram delicadamente homogeneizadas e diluídas (diluições seriadas). Microesferas de capturas para VEGF foram aliqotadas de acordo com o número de amostras e misturadas para o ensaio. Em seguida, a mistura de microesferas de capturas foi agitada em vórtex e adicionou-se 25 µl da mistura em 25 µl de amostra e proteína padrão nas diluições indicadas. A placa foi incubada por 16-18 horas ao abrigo da luz e a 4°C. Após incubação, as amostras foram lavadas e adicionou-se o anticorpo de detecção (25 µl) em todos os poços de análise, incubando por mais 2 horas. Transcorrido o tempo, adicionou-se a estreptavidina (50 µl), re-incubando por mais 30 minutos. Após esse período, a placa foi lavada e ressuspendida em tampão de leitura (300 µl) para aquisição no equipamento MagPix (Merck Millipore), utilizando o software Exponent. Após leitura das amostras, os dados foram analisados pelo programa Analyst (Merck Millipore). Os resultados foram expressos em pg/ml.

3.9. Análise Estatística

Para a análise descritiva de variáveis categóricas as proporções foram calculadas e apresentadas. Foram verificadas se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Essas variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios-padrão (se com distribuição normal) e mediana (mínimo – máximo) para as com distribuição não-normal. Para a comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos, realizou-se o teste de χ^2 de Pearson.

Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, empregou-se o teste T-Student para aquelas com distribuição normal e U de Mann-Whitney para as com distribuição não-normal. Para a comparação de três ou mais grupos, utilizou-se o teste de Kruskal- Wallis com pós-teste de Dunn. Para a realização de correlações, foi utilizado o teste de correlações de Spearman. As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 22.0, assim como GraphicPrism 5.0 para Windows. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos foram construídos utilizando o programa GraphicPrism 5.0 para Windows.

4. Resultados

A caracterização sócio-demográfica da população estudada está demonstrada na Tabela 1. Os indivíduos controles, sem depressão, serão denominados ao longo deste trabalho como “Controles” e os indivíduos com TDM serão identificados como grupo “Depressão”. Em relação a idade, gênero e estado civil, não se observou diferenças entre os grupos Controle e Depressão. A média de idade para os Controles foram: 70,77 anos. Já para o grupo Depressão foi de 70,82 anos (Tabela 1). Quando avaliamos a escolaridade, encontramos diferenças significativas entre os grupos Controle e Depressão, com valor de $p=0,006$. Quanto à situação trabalhista, a diferença não foi significativa ($p<0,108$) como demonstrado na Tabela 1. Os Controles apresentaram tempo de escolaridade de 10 (1-18) e o grupo Depressão de 4 (2-12) anos. Já entre os indivíduos do grupo Depressão, havia 72% de aposentados contra 93,5% dos controles (Tabela 1), não havendo diferença significativa entre os grupos.

Em relação a presença de comorbidades associadas, os indivíduos apresentaram elevadas taxas de comorbidades clínicas, porém não houve diferença significativa entre Controles e Depressão para: hipertensão arterial sistêmica (HAS) [19 (65,5%) Controles e 25 (71,4%) Depressão]; dislipidemias [15 (53,6%) Controles e 16 (48,5%) Depressão] e hipotireoidismo [7 (22,6%) nos Controles e 7 (17,9%) no Depressão]. Houve diferença significativa quanto ao diabetes mellitus tipo 2 DM2 ($p=0,035$) [4 (14,3%) Controles e 13 (38,2%) Depressão (Tabela 1)].

Quanto ao uso de medicamentos utilizados para o controle das principais comorbidades (HAS, dislipidemias e DM2), não houve diferença entre Depressão e Controles para os anti-hipertensivos [19 (65,5%) controles e 25 (71,4%) Depressão], hipolipidêmicos [15 (53,6%) controles e 16 (48,5%) pacientes] e levotiroxina [7 (22,6%) nos controles e 7 (17,9%) no Depressão]. Encontramos diferenças em relação ao uso de hipoglicemiantes ($p=0,035$) [4 (14,3%) controles e 13 (38,2%) Depressão], com o aumento no grupo Depressão comparado ao Controle (Tabela 1).

No nosso estudo, apenas o grupo Depressão utilizava medicamentos antidepressivos. Assim, 12 pacientes utilizavam inibidores seletivos da

recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) (Tabela 1). Outros 6 utilizavam antidepressivos tricíclicos (ADT) e 2 utilizavam antagonistas alfa-2. Apenas 3 pacientes faziam uso de dois ou mais antidepressivos (Tabela 1). Quanto aos benzodiazepínicos, 3 indivíduos controles utilizavam, enquanto que 9 pacientes com depressão faziam uso (Tabela 1).

Na escala HDRS-21 ($p=0,000$), como esperado, pacientes apresentaram maior pontuação em relação ao grupo Controle (Tabela 1). Apesar de nenhum indivíduo apresentar resultado sugestivo de demência houve diferença significativa entre pacientes e controles ($p=0,001$) para a escala MATTIS (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização sócio-demográfica de indivíduos idosos com e sem transtorno depressivo maior

	Controles (n = 31)	Depressão (n = 39)	p
Feminino	27 (88)	32 (82)	0,565 ^o
Idade – media (DPM)	71 (7,94)	70 (7,06)	0,980 ^{**}
Escolaridade mediana (min. – max.)	10 (1-18)	4 (2-12)	0,006 [*]
Estado Civil			0,606 ^{***}
Casado	11 (35,5%)	14 (36%)	
Divorciado	6 (20%)	5 (13%)	
Viúvo	12 (39%)	20 (51,5%)	
Solteiro	0 (0%)	0 (0%)	
Aposentado	29 (93,5%)	28 (72%)	0,108 ^o
Comorbidades Clínicas			
Hipertensão Arterial (n=64)	19 (65,5%)	25 (71,4%)	0,612 ^o
Diabetes Mellitus t2 (n=62)	4 (14,3%)	13 (38,2%)	0,035 ^o
Dislipidemia (n=61)	15 (53,6%)	16 (48,5%)	0,692 ^o
Hipotireoidismo	7 (22,6%)	7 (17,9%)	0,630 ^o
Medicamentos em uso			
Anti-hipertensivos (n=64)	19 (65,5%)	25 (71,4%)	0,612 ^o
Hipoglicemiantes (n=62)	4 (14,3%)	13 (38,2%)	0,035 ^o
Hipolipidêmicos (n=61)	15 (53,6%)	16 (48,5%)	0,692 ^o
Levotiroxina	7 (22,6%)	7 (17,9%)	0,630 ^o
Antidepressivos em uso			
ISRS	0%	8 (18%)	
ISRSN	0%	4 (10%)	
ADT	0%	6 (15,5%)	
Antagonista alfa-2	0%	2 (5,2%)	
Associação antidepressivos	0%	3 (7,6%)	
Benzodiazepínicos	3 (9,6%)	9 (2,3%)	0,140 ^o
MATTIS - media (DPM)	131 (9,96)	120 (14,65)	0,001 ^{**}
HDRS-21 - mediana (min-max)	1 (0-5)	22 (13-35)	0,000 [*]

DPM: Desvio padrão da média; ISRS: Inibidores seletivos da recaptção da serotonina; ISRSN: Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina; ADT: Antidepressivos; MATTIS: Escala de Avaliação de Demência de MATTIS; HDRS-21: Escala de Depressão de Hamilton - 21 itens. Testes estatísticos: ^oU-Mann-Whitney, ^{**}Teste T-Student, ^{***}Kruskal-Wallis, ^oQui-quadrado de Pearson

Entre os pacientes com depressão (n=39), 23 (59%) apresentaram depressão de início precoce e de episódio recorrente enquanto 16 (41%) apresentaram depressão de início tardio e de episódio único (Tabela 2).

Tabela 2: Início e tipo de episódio depressivo nos indivíduos com transtorno depressivo maior.

	Depressão (n = 39)
Início (n=38)	
Precoce	23 (59%)
Tardio	16 (41%)
Episódio	
Recorrente	23 (59%)
Único	16 (41%)

Quanto à gravidade dos sintomas depressivos, classificados de acordo com os escores da HDRS-21, os pacientes deprimidos (n=39), 12 (30%) apresentaram depressão leve, 16 (41%) depressão moderada e 11 (29%) apresentam depressão grave (Tabela 3)

Tabela 3: Níveis de gravidade nos indivíduos com transtorno depressivo maior de acordo com os escores da HDRS-21.

	Depressão (n = 39)
Leve (7-17)	12 (30,8%)
Moderada (18-24)	16 (41,0%)
Grave (≥ 25)	11 (28,2%)

Com o intuito de facilitar a visualização de como os indivíduos com TDM estão distribuídos em cada grupo, de acordo com o tempo de doença e tipo de episódio depressivo, essas informações foram plotadas em um gráfico de barra (Figura 3).

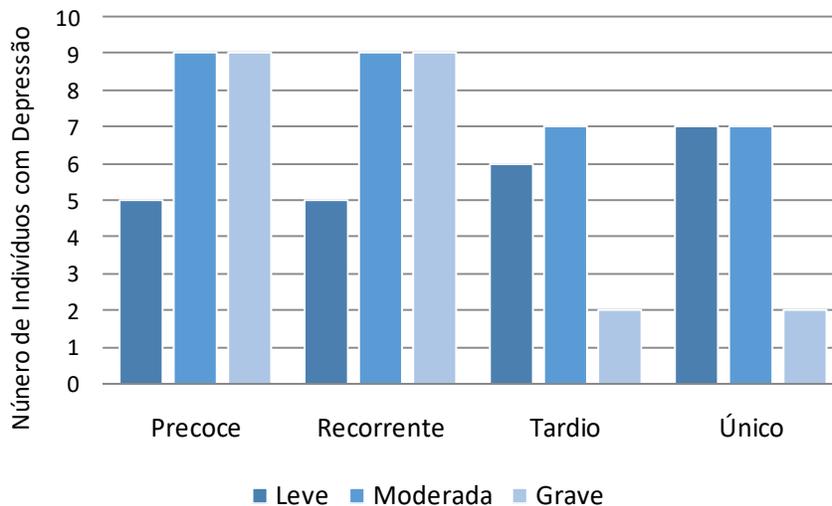


Figura 3: Número de indivíduos com TDM de acordo com o tempo de doença (precoces e recorrente) e tipo de episódio (tardio ou único). $n=39$ indivíduos. Entre os pacientes com depressão de início precoce e com episódio recorrente há predominância de sintomatologia moderada a grave. Já nos pacientes com depressão tardia e com episódio único, prevalece apresentação leve a moderada dos sintomas depressivos. A avaliação de pacientes com início tardio/precoce constou com 38 pacientes devido a 01 (um) indivíduo e esta informação no banco de dados.

Após a caracterização da amostra, realizamos as análises da dosagem dos marcadores plasmáticos dos grupos Controle e Depressão. Além da dosagem de VEGF (Tabela 4), também realizamos a dosagem de BDNF e NGF (Apêndice A), no entanto, não encontramos diferenças significativas nos dois últimos fatores neurotróficos citados. Dessa forma, nos concentramos nas análises do VEGF.

Inicialmente, avaliamos a produção plasmática total nos grupos Controle e Depressão. Houve diferença significativa dos valores de VEGF entre os grupos, demonstrando redução na produção desse fator de neurotrófico nos indivíduos Depressão em relação aos Controle (Figura 4).

Tabela 4: Níveis plasmáticos de VEGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão) e com depressão de início tardio ou precoce

	Controles (<i>n</i> = 31)	Depressão (<i>n</i> = 39)
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)
VEGF	132,3 (24,36 – 345,1)	2,37 (0,50 – 77,34)
Início		
Tardio (<i>n</i> =16)		1,820 (0,540 – 29,47)
Precoce (<i>n</i> =23)		26,63 (0,39 – 116,0)
Episódio		
ico (<i>n</i> =16)		1,64 (0,21 – 62,46)
Recorrente (<i>n</i> =23)		2,37 (0,795 – 103,7)

Valores expressos em mediana (mínimo e máximo)
Testes estatísticos: U-Mann-Whitney,

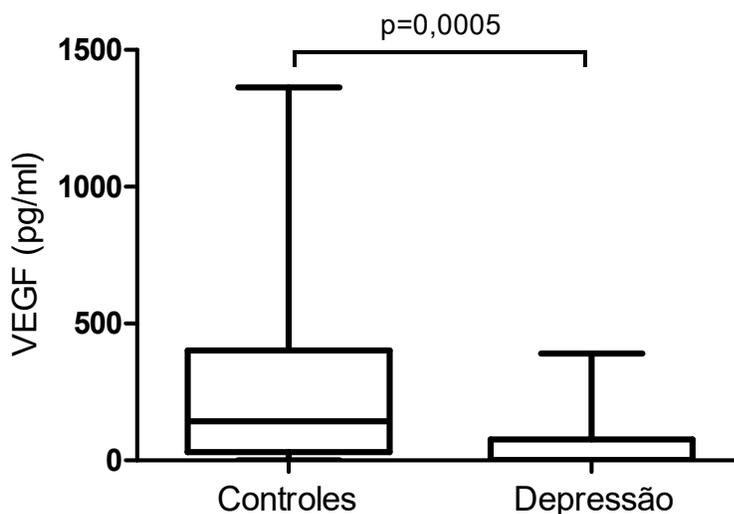


Figura 4: Níveis plasmáticos de VEGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão). O grupo Depressão apresentou níveis significativamente mais baixos de VEGF que os Controles ($p=0,0005$). Gráficos do tipo BoxPlot representam a mediana (mínimo e máximo) dos valores de VEGF em pg/ml nos grupos Controles ($n=31$) e Depressão ($n=39$). Teste estatístico: Mann-Whitney.

Em seguida, estratificou-se o grupo Depressão de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos, utilizando-se a HDRS-21. Os pontos de corte adotados para essa classificação foram: Ausência de depressão (0 a 6), Depressão Leve (7 a 17), Depressão Moderada (18 a 24) e Depressão Grave (acima de 25 pontos), como podemos observar na Figura 5.

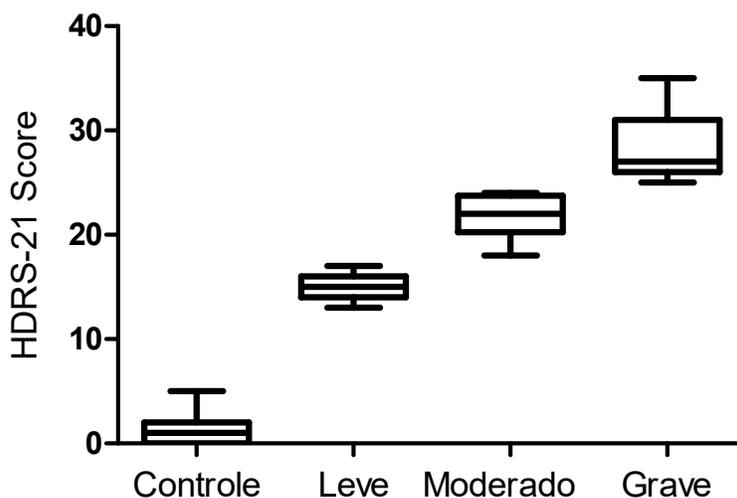


Figura 5: Classificação do grau de gravidade dos sintomas depressivos utilizando a pontuação da escala Hamilton de 21 questões (HDRS-21). Os pontos de corte adotados para essa classificação foram: 0 a 6 pontos: ausência de depressão; 07 a 17 pontos: depressão leve; 18 a 24 pontos: depressão moderada e acima de 25 pontos depressão grave.

Então, a partir dessa classificação, avaliamos a produção de VEGF em cada estrato. De forma bastante interessante, não encontramos diferenças significativas entre o grupo Controle e os indivíduos com depressão moderada e grave (Figura 4). No entanto, os indivíduos com depressão leve apresentaram baixos níveis de VEGF quando comparados ao grupo Controle (Figura 6).

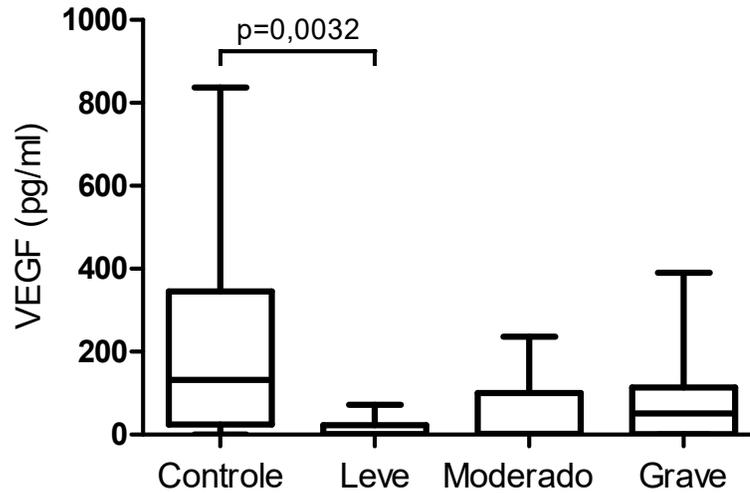


Figura 6: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com depressão leve, moderado e grave, em relação ao grupo Controle. Os indivíduos com depressão leve apresentaram níveis significativamente mais baixos de VEGF que os Controles ($p=0,0032$). Não houve diferença significativa entre os indivíduos com depressão moderada e grave e os Controles. Gráficos do tipo BoxPlot representam a mediana (mínimo e máximo) dos valores de VEGF em pg/ml nos grupos Controles ($n=31$) e Depressão ($n=39$). Teste estatístico: Mann-Whitney.

A partir desses resultados, nosso questionamento seguinte foi em relação ao início dos sintomas depressivos nos indivíduos idosos. Assim, quando estratificamos o grupo Depressão de acordo com o início do episódio depressivo (precoce ou tardio), notou-se que há uma redução nos níveis de VEGF nos indivíduos que desenvolveram depressão após os 60 anos (depressão tardia) em relação ao Controle (Figura 6). O mesmo não foi demonstrado no grupo que apresentou algum tipo de episódio depressivo ainda na vida adulta (depressão precoce) (Figura 7).

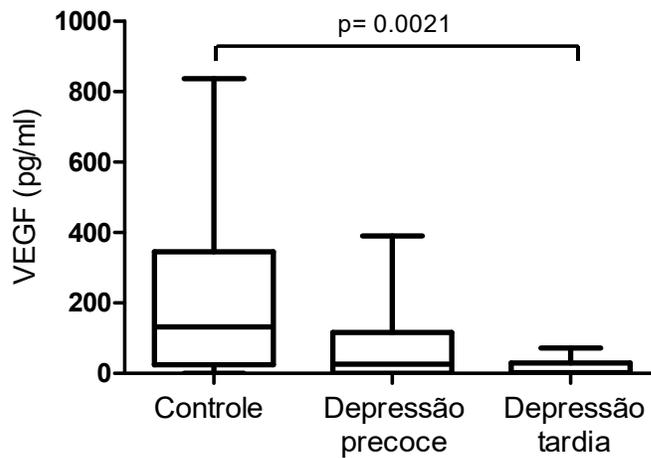


Figura 7: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com depressão precoce e tardia em relação ao grupo Controle. Os indivíduos com depressão de início tardio apresentaram níveis significativamente mais baixos de VEGF que os Controles ($p=0,0032$). Não houve diferença significativa entre os indivíduos com depressão de início precoce e os Controles. Gráficos do tipo BoxPlot representam a mediana (mínimo e máximo) dos valores de VEGF em pg/ml nos grupos Controles ($n=31$) e Depressão ($n=39$). Teste estatístico: Mann-Whitney.

Diante do proposto e do fato de que muitas vezes os indivíduos que apresentam depressão de início tardio se interpolam com os indivíduos que apresentam episódio único de depressão, estratificamos o grupo depressão em depressão com episódio recorrente e único. Desta forma, como demonstrado na Figura 8.

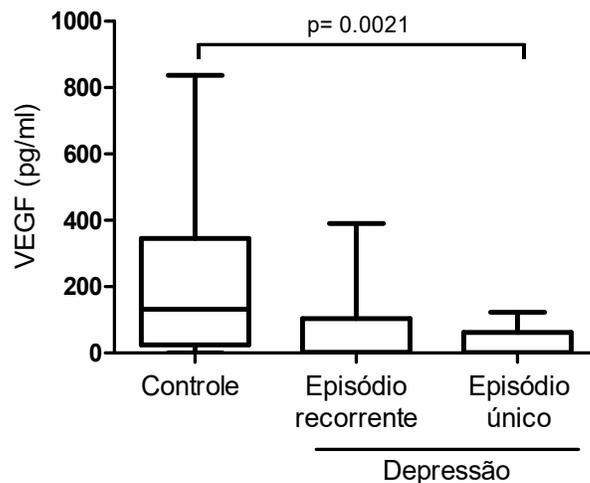


Figura 8: Níveis plasmáticos de VEGF em pacientes com episódio depressivo recorrente ou episódio único em relação ao grupo Controle. Os indivíduos com depressão de episódio único apresentaram níveis significativamente mais baixos de VEGF que os Controles ($p=0,0032$). Não houve diferença significativa entre os indivíduos com depressão com episódio recorrente e o grupo dos Controles. Gráficos do tipo BoxPlot representam a mediana (mínimo e máximo) dos valores de VEGF em pg/ml nos grupos Controles ($n=31$) e Depressão ($n=39$). Teste estatístico: Mann-Whitney.

Com o intuito de verificar a associação entre os níveis de VEGF e as variáveis clínicas, realizamos análises de correlação. Não há associação entre os níveis plasmáticos de VEGF e a HDRS-21 nos indivíduos com depressão (Figura 8-A). Quando estratificamos a análise de associação, não encontramos associação entre o tipo de episódio e a pontuação da gravidade dos sintomas depressivos. No entanto, quando correlacionamos o início do episódio com essa mesma escala, observou-se uma correlação negativa entre o início precoce com a gravidade leve dos sintomas depressivos (Figura 9). Tal resultado indica que quanto mais tempo a história de sintomas depressivos (de início precoce), maior a redução nos níveis de VEGF. Não foram encontradas outras correlações entre os fatores neurotróficos e as variáveis clínicas.

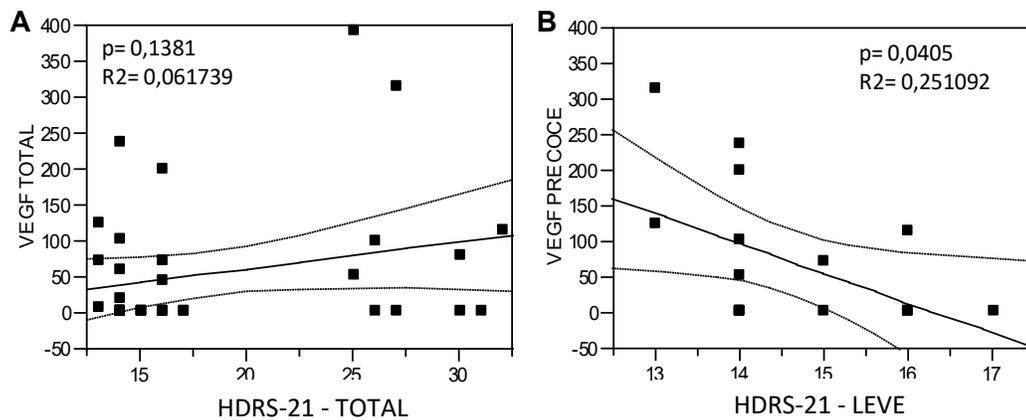


Figura 9: Análise de associação entre os níveis plasmáticos de VEGF e a gravidade dos sintomas depressivos utilizando a escala Hamilton (HDRS-21). Não foi encontrada correlação entre os níveis de VEGF com os escores da HDRS-21. Com o grupo depressão subdividido, houve correlação negativa entre os níveis de VEGF na depressão precoce e os escores da HDRS-21 na depressão leve.

5. Discussão

Como principais resultados do nosso estudo demonstramos que o fator neurotrófico VEGF está associado com a depressão em indivíduos idosos. Nós avaliamos os níveis plasmáticos de VEGF em idosos com e sem TDM, categorizando de acordo com a sua gravidade, com o tempo de início da doença (precoce ou tardio) e com o tipo de episódio depressivo (recorrente ou único) apresentado. Nossos resultados mostraram que os níveis plasmáticos de VEGF estão diminuídos no grupo Depressão em relação aos Controles, sendo que essa redução ocorreu nos grupos com depressão leve, de início tardio e com episódio único. Também demonstramos que há uma correlação negativa entre os níveis de VEGF na depressão de início precoce com sintoma leve da doença, segundo a HDRS-21.

Os estudos que avaliam níveis periféricos de VEGF em idosos, principalmente no contexto da depressão, encontrados na literatura são escassos e contraditórios. Outro importante ponto que devemos destacar no nosso trabalho é que nosso delineamento contempla os indivíduos com TDM como doença base, não havendo outras causas biológicas, como AVE, IAM, doenças coronarianas, doenças neurodegenerativas, por exemplo. Desta forma, causas biológicas não explicam os episódios depressivos apresentados na população idosa estudada.

Nikkheslat e colaboradores (2015), por exemplo, avaliaram níveis de VEGF plasmático em idosos com e sem depressão, porém na presença de doença coronariana (Nikkheslat *et. al.*, 2015). Os sujeitos foram recrutados a partir de registros de história documentada de IAM (até 20 anos antes), angina ou uma intervenção em algum momento (angioplastia, stent, cirurgia de ponte de safena) etc. Esses indivíduos foram submetidos a avaliação do estado mental e diagnosticados como “depressão” ou “sem depressão” formando então os dois grupos do estudo. Eles encontraram níveis aumentados de VEGF nos pacientes com depressão em relação aos controles.

No nosso estudo, os indivíduos com fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão, dislipidemia e DM2 foram incluídos caso estivessem em tratamento contínuo e com os parâmetros clínicos controlados. Além disso, foram excluídos da nossa amostra indivíduos com IAM e AVE por

serem importantes causas de quadros depressivos de causa orgânica e, portanto, fora do contexto deste trabalho. As demais condições cardiovasculares (angina, angioplastia, stent, cirurgia de ponte de safena) não foram encontradas em nossa amostra.

O diagnóstico do TDM foi realizado após avaliação clínica do médico psiquiatra, utilizando a ferramenta MINI-Plus, além do diagnóstico de TDM, como método de rastreio para outras doenças, auxiliando na exclusão de outros transtornos psiquiátricos ou outras condições biológicas. O MINI-Plus é uma ferramenta diagnóstica conhecida como padrão-ouro por permitir a coleta sistemática de informações necessárias ao estabelecimento ou à confirmação de hipóteses diagnósticas, segundo critérios precisos na prática clínica. No contexto da pesquisa, o MINI-Plus pode ser utilizado para a seleção rápida de populações homogêneas em estudos epidemiológicos, por exemplo. Assim, a utilização desse instrumento confere melhor precisão do diagnóstico e a adequação da escolha terapêutica em atenção primária e em psiquiatria.

Outra limitação que encontramos ao confrontar nossos resultados com a literatura é o fato de que alguns estudos não especificam se há ou não idosos na sua amostra. Por exemplo, Dome e colaboradores (2009) tiveram amostra com média de idade, em anos, de $40,6 \pm 10,6$ entre os pacientes e $40,3 \pm 9,5$ entre os controles, mas não descreveram a faixa de idade, como a mínima e a máxima encontradas (Dome *et. al.*, 2009). Situação semelhante ocorreu em outros estudos (Carvalho *et. al.*, 2013; Galecki *et. al.*, 2013; Elfving *et. al.*, 2014).

Em relação aos dados sócio-demográficos da nossa amostra, quando avaliamos a escolaridade dos indivíduos, encontramos diferença significativa entre os grupos Controle e Depressão ($p=0,006$) em que os indivíduos que compõem o grupo Depressão apresentam menor escolaridade que os Controles. A escolaridade é um fator que interfere diretamente no estado cognitivo dos indivíduos, sendo uma variável que deve ser controlada em estudos que avaliam perdas cognitivas. No nosso estudo, avaliamos o impacto do TDM na produção de biomarcadores plasmáticos em idosos. No entanto, uma forma de excluirmos possíveis quadros demenciais, além da avaliação clínica, foi a utilização da escala MATTIS na amostra. Como esperado, encontramos diferenças significativas entre a pontuação da MATTIS do grupo Controle em relação ao grupo Depressão, apresentando este último menor pontuação.

Esse dado vai ao encontro da diferença encontrada entre os grupos na escolaridade. A MATTIS é uma escala que avalia o estado de cognição global e possui questões que avaliam diferentes domínios cognitivos, sendo que alguns desses domínios são influenciados pelo grau de escolaridade do indivíduo. Desta forma, após a avaliação neuropsicológica, os resultados obtidos foram avaliados de acordo com o perfil de cada indivíduo e então foram excluídos da amostra indivíduos com prejuízo cognitivo moderado ou grave. Neste contexto, nenhum dos indivíduos avaliados nesse estudo apresentam prejuízo cognitivo grave e nem característicos de demência.

Para avaliar se os níveis plasmáticos de VEGF se relacionariam com a escolaridade e a pontuação da escala MATTIS, realizamos análise de correlação entre essas variáveis. Não foi encontrada associação entre estes parâmetros com o VEGF tanto nos grupos Controle quanto Depressão (dados não mostrados). Em relação a possíveis quadros de demência e a produção de VEGF, um estudo avaliou os níveis de VEGF em idosos deprimidos com Doença de Alzheimer, não encontrou associação com a gravidade do comprometimento cognitivo dos idosos e a produção deste fator neurotrófico. Este dado é relevante porque trata-se de indivíduos com prejuízo cognitivo importante, com repercussão funcional e com diferentes graus de comprometimento (Jung *et al.*, 2015). Os grupos Controle e Depressão não diferiram quanto a idade, gênero, estado civil e situação trabalhista.

Para minimizar possíveis alterações devido a diferença por idade, no nosso estudo, os indivíduos Controles e Depressão foram pareados. No entanto, quando avaliamos estudos com idosos disponíveis na literatura, alguns estudos não realizaram tal pareamento. O estudo de Takebyashi e colaboradores (2010), os indivíduos controles apresentavam idade superior, aproximadamente dez anos mais velhos, que os pacientes com transtornos de humor, incluindo indivíduos de 25 a 75 anos. Os autores não relatam essa diferença como um fator limitante na análise de fatores neurotróficos, ressaltando somente o tamanho da amostra (16 indivíduos) e a variedade de medicamentos utilizados pelo pacientes (Takebyashi *et al.*, 2010). Outro estudo que apresenta delineamento semelhante ao de Takebyashi e colaboradores (2010) também não pareou os grupos por idade (Berent *et al.* 2014). Os pacientes tinham faixa de idade de 23 a 79 anos com média de $51,29 \pm 11,55$ para os pacientes,

enquanto os controles apresentaram média de idade de $33,11 \pm 9,51$ (Berent *et al.*, 2014). Essa mesma limitação também foi encontrada em outros estudos, dificultando, assim, a comparação com os resultados encontrados no nosso estudo, uma vez que muitos deles não realizaram a segregação dos grupos por faixa etária, tratando a produção de fatores neurotróficos e outras citocinas como comuns independentemente do estágio de vida desses indivíduos, apesar desses estudos não encontrarem associação entre os níveis de VEGF com a idade (Carvalho *et al.*, 2014; Galecki *et al.*, 2013). As diferentes faixas etárias entre os estudos pode ser um fator confundidor quanto à elucidação do papel do VEGF no TDM.

No nosso estudo, também relacionamos as comorbidades clínicas presentes na amostra estudada. Como mencionado anteriormente, todas as comorbidades relacionadas (HAS, Dislipidemia e DM2) deveriam estar em acompanhamento médico e controladas clinicamente. Na análise das comorbidades clínicas não encontramos diferenças entre os grupos quanto à sua frequência nem quanto ao uso de medicamentos utilizados pelos indivíduos no momento da análise entre o grupo Controle e Depressão para HAS e Dislipidemia (Tabela 1). A diferença ocorreu somente na DM2 e uso de hipoglicemiantes ($p=0,035$ em ambos). Realizamos análises de correlação entre estas variáveis e os níveis plasmáticos de VEGF e também não encontramos associação entre as variáveis e comorbidades e os medicamentos para seu controle (dados não mostrados).

O mesmo resultado foi encontrado em outros estudos que relacionaram a produção de VEGF com hiperlipidemia e o uso de estatinas, no entanto, os trabalhos avaliaram indivíduos adultos e não idosos (Berent *et al.*, 2014; Dome *et al.*, 2009). Recentemente, uma corrente crescente vem buscando avaliar e correlacionar a presença de comorbidades psiquiátricas com comorbidades clínicas, trazendo de uma forma íntima a interferência que tais doenças crônicas têm na qualidade de vida do indivíduo. Assim, cada vez mais, avaliar a presença de doenças crônicas e seu impacto é de extrema importância, ainda mais quando se avalia a população de idosos. Mesmo assim, ainda que não fossem exclusivamente com idosos, alguns dos estudos não apresentaram esses dados (Elfving *et al.*, 2014; Kahl *et al.*, 2009; Lee e Kim *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2013; Carvalho *et al.*, 2013).

Nosso estudo ainda avaliou a frequência do hipotireoidismo entre os indivíduos e somente incluiu aqueles indivíduos que estavam em tratamento. Os grupos estavam pareados tanto em relação à da presença da doença, quanto ao uso de levotiroxina ($p=0,630$ em ambos os casos). Os demais estudos não mencionam esta questão, exceto Fornaro e colaboradores, (2013) que excluíram indivíduos com doenças endócrinas embora sem especificar quais (Fornaro *et al.*, 2013).

Além de avaliarmos a presença da depressão, correlacionando com a produção de VEGF, analisamos essa produção de acordo com o grau dos sintomas depressivos, com o tipo de episódio (recorrente ou único) e com o tempo de surgimento desses episódios (precoce ou tardio). Esse tipo de análise nos permitiu identificar de uma forma, mesmo que atemporal, como esse importante fator neurotrófico se comporta em diferentes situações do TDM. No nosso estudo, encontramos níveis plasmáticos de VEGF significativamente mais baixos no grupo Depressão em relação ao Controle (Figura 2).

Resultados semelhantes para os níveis de VEGF foram encontrados em um outro estudo (Carvalho *et al.*, 2013) no qual foram avaliados 21 controles saudáveis e pacientes com TDM resistente a tratamento com antidepressivos. Em contraste, outros estudos demonstraram níveis aumentados em pacientes com depressão em relação aos controles (Kahl *et al.*, 2009; Takebayashi *et al.*, 2010; Lee and Kim., 2012; Galecki *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2013; Berent *et al.*, 2014; Carvalho *et al.*, 2014; Clark-Raymond *et al.*, 2014; Elfving *et al.*, 2014; Nikkheslat *et al.*, 2015). Esses estudos variam amplamente entre si por diversos pontos como: o desenho experimental, a idade dos pacientes; uso de medicação (presença ou ausência), tipo de material biológico utilizado para dosagem (plasma ou soro); metodologia escolhida para a dosagem do VEGF (ELISA, CBA, Microarray); bem como escalas utilizadas para o diagnóstico de depressão. Dessa forma, a comparação com o nosso delineamento experimental ficaria comprometida devido a presença dessas variáveis.

Na literatura, também há divergências quanto perfil dos indivíduos avaliados. Os trabalhos avaliaram indivíduos com depressão associado ao transtorno de personalidade borderline (Kahl *et al.*, 2009), indivíduos com depressão com características melancólicas (Kotan *et al.*, 2012) outro avaliou pacientes com depressão em remissão (Takebyashi *et al.*, 2010). Fornaro e colaboradores (2013) estudaram pacientes deprimidos sem tratamento prévio (Fornaro *et al.*,

2013) enquanto Galecki e colaboradores (2013) avaliaram pacientes com depressão recorrente (Galecki *et al.*, 2013)

Como explicitado anteriormente, buscamos trabalhar com um grupo homogêneo de indivíduos, minimizando possíveis variáveis confundidoras na nossa amostra. Desta forma, um critério de exclusão adotado foi a presença de qualquer outra comorbidade psiquiátrica associada ao TDM, como transtornos de personalidade, de adaptação, dentre outros.

Além de controlar a presença de comorbidades psiquiátricas na amostras, controlou-se também no nosso estudo o tipo de medicamento antidepressivo utilizado. Como pode-se observar na Tabela 1 dessa dissertação, os pacientes com TDM utilizavam inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) ou outros antidepressivos (ADT). Assim, nenhum paciente fazia uso de psicotrópicos ou antipsicóticos. Outros estudos avaliaram a produção de VEGF em indivíduos que faziam uso de uma variedade de medicamentos psicotrópicos no momento do estudo (Dome *et al.*, 2009; Takebyashi *et al.*, 2009). Vale ressaltar, ainda, que é muito difícil conseguirmos uma amostra composta exclusivamente de indivíduos (principalmente no grupo Depressão, associando-se ao fato de serem idosos) que não façam ou nunca fizeram uso de medicação antidepressiva e/ou benzodiazepínicos bem como de outras medicações já que estes são prescritos rotineiramente na prática clínica para esta população.

Nem todos os estudos disponíveis na literatura investigaram a relação dos níveis circulantes de VEGF com a gravidade dos sintomas depressivos, com a idade de início da depressão nem com os episódios que o indivíduo apresentou ao longo da vida. Essa análise nos possibilitou identificar em que grupo de indivíduos com depressão e em qual momento houve a redução dos níveis de VEGF. Esse é um importante diferencial do nosso estudo. Por isso, a fim de compreendermos melhor o comportamento do VEGF nos indivíduos idosos, avaliamos o VEGF em relação à gravidade dos sintomas depressivos, quanto ao início do quadro depressivo (precoce ou tardio), ou ao tipo de episódio (recorrente ou único). O grupo depressão foi subdividido em depressão leve, moderada e grave de acordo com a pontuação obtida na HDRS-21, considerado “sem depressão” valores entre 0 e 6; com depressão leve com pontuação entre 7 e 17; com sintomas depressivos moderados entre 18 e 24 e com depressão

grave com valores de 25 pontos ou mais. Esses resultados estão demonstrados na Figura 3.

Encontramos redução nos níveis plasmáticos de VEGF quando comparamos os Controles com os indivíduos com sintomas depressivos leves (Figura 4). Essa mesma redução também foi encontrada entre os Controles e os indivíduos com depressão de início tardio (Figura 5) e com depressão de episódio único (Figura 6). Quando nós cruzamos as informações obtidas, identificando quais seriam esses indivíduos com redução de VEGF em cada análise, foi observado que os indivíduos que apresentam sintomas depressivos leves (12 indivíduos no total, Tabela 2), 7 (58,3%) apresentam episódio único e 6 (50%) apresentam depressão tardia, tendo, assim, uma grande intercessão entre esses grupos (Figura 10). De forma bastante interessante, os 7 indivíduos com sintomas depressivos leves e episódio único são os mesmos que apresentam depressão tardia. Isso reforça a ideia de que os idosos que desenvolvem TDM após os 60 anos (depressão tardia), e com episódio único, modulam negativamente a produção de VEGF, podendo essa alteração ser responsável pelo estabelecimento do TDM e complicações consequentes desse quadro.

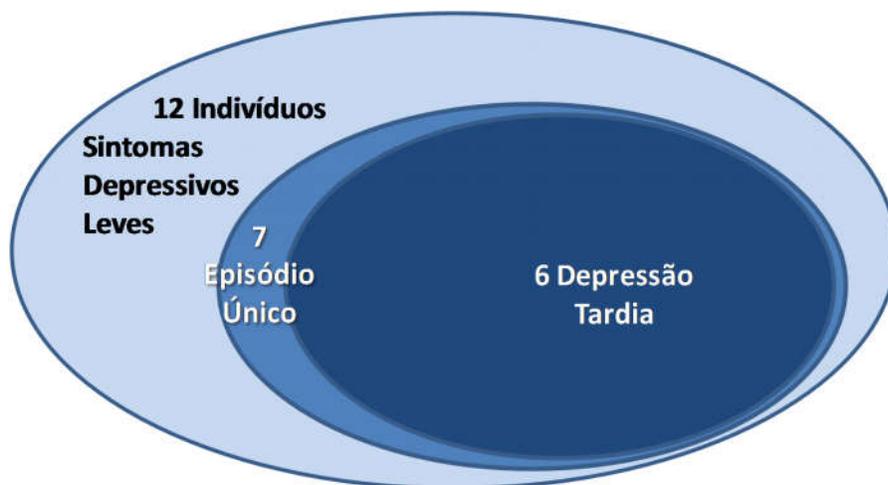


Figura 10: Esquema ilustrativo para identificar quais indivíduos com TDM com sintomas leves encontram-se em episódio único e qual o tempo de desenvolvimento da doença. Dos 12 indivíduos que apresentam sintomas depressivos leves, 7 (58,3%) apresentam episódio único e 6 (50%) apresentam depressão tardia, tendo, assim, uma grande intercessão entre esses grupos.

Nas análises de correlação, foi observada uma correlação negativa entre os níveis plasmáticos de VEGF na depressão de início precoce com depressão leve. Este resultado indica que os níveis de VEGF nos idosos que desenvolveram depressão ainda na vida adulta e, conseqüentemente, apresentam mais tempo de doença, associam-se negativamente com os sintomas leves da depressão (Figura 8). Nós não encontramos essa associação com os sintomas moderados e graves da depressão. Diante desses resultados, sugerimos que outros fatores (como uma possível presença de inflamação mais exacerbada nos indivíduos com depressão moderada-grave) podem contribuir para a ausência dessa associação, uma vez que nesses casos o processo seria mais complexo, envolvendo mais moléculas e biomarcadores.

Carvalho e colaboradores (2013) encontraram correlação negativa entre o VEGF e os escores da HDRS-21 ($r=0,548$; $p=0,043$) em um estudo que avaliava adultos com TDM resistentes a tratamentos anteriores (Carvalho *et al.*, 2013). Nesse mesmo estudo, o indivíduo com TDM deveria apresentar pontuação ≥ 16 na HDRS como critério de inclusão, o que indica que esses pacientes, em sua maioria, apresentavam gravidade moderada a grave dos sintomas depressivos (pontuação média de $21,8 \pm 1,9$) (Carvalho *et al.*, 2013).

Assim, a partir da observação dos resultados de Carvalho e colaboradores (2013) é possível que a redução dos níveis periféricos de VEGF observados neste estudo nos idosos com TDM de início precoce poderia estar presente já na fase adulta, mantendo-se na terceira idade. Dessa forma, em indivíduos com depressão de início precoce e sintomas leves de depressão, os níveis plasmáticos de VEGF podem ser um possível marcador de prognóstico clínico da depressão e/ou até mesmo para resposta ao tratamento. Não temos um desenho experimental que comprove essa última sugestão, porém a literatura mostra diminuição do VEGF em pacientes deprimidos resistentes ao tratamento em relação àqueles que responderam (Fornaro *et al.*, 2013). Ainda, a depressão de início precoce, pode contribuir para a ocorrência de anormalidades cerebrais persistentes que reduzem a secreção de fatores neurotróficos e a neurogênese, levando a uma cronificação do quadro (Duman *et al.*, 1997).

Embora tenha sido encontrada diminuição significativa entre os níveis de VEGF e a depressão de início tardio, não houve correlação entre essas duas variáveis, o que pode indicar um mecanismo diferente de desenvolvimento da doença e

manutenção do quadro depressivo nesses pacientes daquele que ocorre em indivíduos com início precoce.

Indivíduos idosos que já apresentavam depressão na idade adulta, e que não conseguem resolver ou tornam-se resistentes ao tratamento e apresentariam, assim, um quadro crônico, duradouro, enquanto que nos indivíduos que desenvolvem o primeiro quadro depressivo após os 60 anos em episódio único, esse quadro é mais recente, as alterações de característica mais agudas, indicando algum outro mecanismo da doença.

Ainda, o VEGF pode ser um importante parâmetro para o estabelecimento do quadro depressivo, possível evolução para um episódio recorrente e resistência ao tratamento nos indivíduos com depressão tardia, já que a depressão tardia levou a uma redução nos níveis de VEGF.

Como vários fatores contribuem para a síntese e liberação de VEGF, tais como a secreção de algumas citocinas (IL-6, IL-1, TNF) e a hipóxia tecidual (Dvorak *et al.* 1995; Ferrara *et al.* 2004; Nikkheslat *et al.*, 2015), o VEGF pode ser um marcador indireto de uma ou mais disfunções fisiológicas responsáveis pelo desenvolvimento e estabelecimento da depressão. Tais achados ainda sugerem que a depressão pode ser uma doença sistêmica e/ou que alguns componentes periféricos podem afetar o curso da doença (Galecki *et al.*, 2013).

A redução dos níveis de VEGF nos deprimidos de início tardio reforça, ainda, a relevância de alterações vasculares na depressão geriátrica. O VEGF tem um envolvimento fundamental tanto no sistema vascular quanto nos processos de neurogênese. Assim, a disfunção das células endoteliais, a diminuição da proliferação de progenitores endoteliais e a diminuição da capacidade de neovascularização que ocorrem com o envelhecimento (Hoeing *et al.*, 2008) podem deixar os cérebros desses indivíduos menos responsivos aos processos de neurogênese. Sendo assim sugerimos que o VEGF pode ser um dos elos moleculares entre as alterações vasculares e o TDM. Dessa forma, embora não foram encontradas correlações entre hipertensão, dislipidemia com os níveis de VEGF nos testes de associação, essas morbidades podem contribuir de modo significativo tanto para o desenvolvimento do TDM quanto para a manutenção do quadro depressivo já que estão relacionadas a prejuízo da integridade e da função vascular (Figura 11).

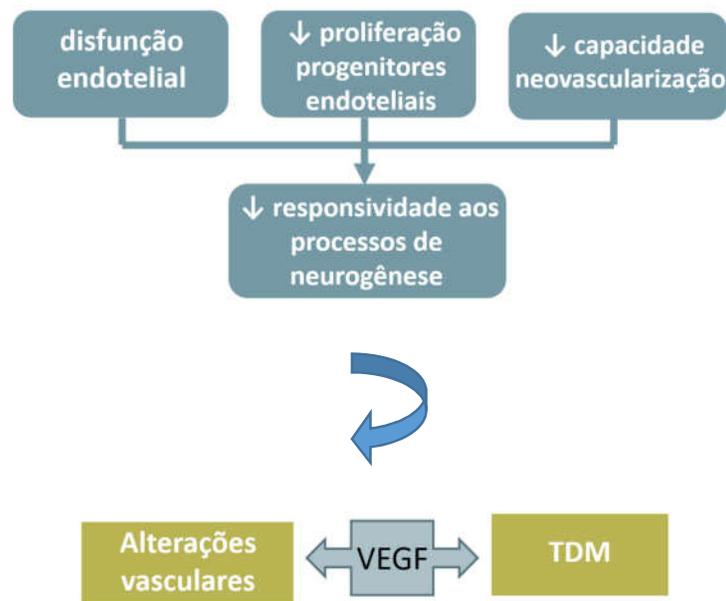


Figura 11: Esquema ilustrativo do envolvimento do VEGF na gênese, desenvolvimento e manutenção do TDM em idosos. A disfunção das células endoteliais, a diminuição da proliferação de progenitores endoteliais e a diminuição da capacidade de neovascularização que ocorrem com o envelhecimento podem deixar os cérebros desses indivíduos menos responsivos aos processos de neurogênese. Assim sugerimos que o VEGF pode ser um dos elos moleculares entre as alterações vasculares e o TDM.

Este estudo tem como principal limitação o número amostral, o que pode levar a uma falha na detecção de associações verdadeiras (erro de tipo2), que foram de pequeno efeito ou não aparentes na amostra.

Finalmente, é necessário ressaltar a carência de estudos acerca da avaliação de VEGF em idosos com TDM tanto na literatura em geral, e principalmente no contexto nacional. Somado a isto, a heterogeneidade estudos existentes tornam difíceis possíveis comparações dos nossos achados com os dados disponíveis na literatura. É necessário que estudos sejam realizados a fim de estabelecer a relação de alguns biomarcadores com variáveis clínicas e prognósticas, e se estes estão associados com a saúde do cérebro. Pesquisas futuras também são necessárias para fornecer evidências relevantes para o melhor entendimento do TDM no idoso bem como para uma abordagem mais específica para esse público.

6. Conclusão

Neste trabalho observou-se que os níveis plasmáticos de VEGF estão diminuídos em idosos com TDM em relação aos controles, principalmente naqueles indivíduos que apresentaram depressão tardia (após os 60 anos de idade), com primeiro episódio da doença (único) com sintomas leves. Além disso, foi encontrada correlação negativa entre os níveis de VEGF na depressão de início precoce e a depressão moderada. Estes dados indicam que o VEGF é um marcador em potencial principalmente no início do desenvolvimento e estabelecimento do TDM em idosos. Nossos resultados também reforçam a importância das alterações vasculares na depressão geriátrica com a redução dos níveis de VEGF nos idosos com TDM de início tardio, sugerindo que este fator de crescimento seja o elo entre essas duas situações. Nossos achados evidenciam, também, a necessidade emergente de novos estudos que contemplam biomarcadores, como o VEGF, e seu papel na população de idosos, principalmente no Brasil, a fim de elucidar o do papel do VEGF no TDM bem como sua relação com as alterações vasculares.

7. Perspectivas

Ampliar as análises dos dados, correlacionando VEGF com outras proteínas inflamatórias e neurotróficas bem como com os parâmetros cognitivos;

Avaliar a viabilidade de realização de análises de biologia molecular (SNP, metilação do gene *vegf*) bem como da avaliação plasmática do receptor solúvel VEGFR2 para melhor compreensão do comportamento do VEGF em idosos com TDM.

Concluir os experimentos para análise da taxa de metilação do gene *bdnf*;

Publicação dos dados obtidos nos estudos.

8. Referências

Aguiar ACPO, Ribeiro MI, Jacinto AF. Subjective memory complaints in the elderly may be related to factors other than cognitive deficit. *Dement Neuropsychol.* 2010;4(1):54-7

Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106-115.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1069-78.

APA - American Psychiatric Association. Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-IV. São Paulo: Manole, 2002.

Ayuso-Mateos JL, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N, Chatterji S. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. *Br J Psychiatry.* 2010;196(5):365-71.

Barcelos-Ferreira R, Izbicki R, Steffens DC, Bottino CM. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. *IntPsychogeriatr.* 2010;22(5):712-26.

Berent D, Macander M, Szemraj J, Orzechowska A, Galecki P. Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2014;74(1):82-90.

Blay SL, Andreoli SB, Fillenbaum GG, Gastal FL. Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(9):790-9.

Blay SL, Fillenbaum GG, Marinho V, Andreoli SB, Gastal FL. Increased health burden associated with comorbid depression in older Brazilians with diabetes. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):77-84.

Blazer D.G., Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987;27: 281-287.

Blazer D.G., et al. The association of depression and mortality in elderly persons: a case for multiple, independent pathways. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2001;56:M505-M509.

Blazer, D.G., Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 58, n. 3, p. 249-65, Mar 2003.

Brochington, A., Lewist, C., Wharton, S., Shaw, P.J., 2004. Vascular endothelial growth factor and the nervous system. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 30, 427–446.

Brasil, Estatuto do idoso: lei federal nº 10.741, de 01 de outubro de 2003. Brasília, DF: disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2003/L10.741.htm, acessado em 24/10/2016

Brasil, Política Nacional do Idoso. Ministério da Justiça Brasília, DF: Imprensa Nacional, 1994. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8842.htm, acessado em 24/10/2016

Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):489-96.

Cao, L., Jiao,X., Zuzga, D.S., Liu,Y., Fong,D.M., Young,D., During,M.J., 2004. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat.Genet.* 36,827–835.

Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, Poon L, Juruena MF, Markopoulou K, Cleare AJ, Pariante CM. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):136-40. doi: 10.1016/j.jad.2012.10.036.

Carvalho LA, Bergink V, Sumaski L, Wijkhuijs J, Hoogendijk WJ, Birkenhager TK, and HA Drexhage. Inflammatory activation is associated with a reduced glucocorticoid receptor alpha/beta expression ratio in monocytes of inpatients with melancholic major depressive disorder *Transl Psychiatry* (2014) 4, e344; doi:10.1038/tp.2013.118

Ciosak, S. I. et al. Senescence and senility: the new paradigm in primary health care. *Rev Esc Enferm USP*, v. 45 Spec No 2, p. 1763-8, Dec 2011.

Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, Fareed J, Sinacore J, Halaris A. Vascular Endothelial Growth Factor: A potential diagnostic biomarker for major depression. *Journal of Psychiatric Research* 59 (2014) 22e27

Del Porto, J.A. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. In: *Escalas de Avaliação para monitorização de tratamento com Psicofármacos*. Centro de Pesquisa em Psicobiologia Clínica do Departamento de Psicobiologia da Escola da Escola Paulista de Medicina 93-100, 1989

Diniz,B.S., Teixeira,A.L., Talib,L L.,Mendonça,V.A., GattazW.F., Forlenza,O.V. Serum brain-derived neurotrophic factor level is reduced in antidepressant-free patients with late-life depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, April 2010a, Vol. 11, No. 3: p.550-555.

Diniz BS, Teixeira AL, Miranda AS, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression. *J Psychiatr Res*. 2012;46(1):135-9.

Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 May;21(5):493-6.

Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013 May;202(5):329-35.

Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, Tovari J, Timar J, Paku S, Kovacs G, Dome B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*. 2009 May;14(5):523-31. doi: 10.1038/sj.mp.4002138. Epub 2008 Jan 8.

Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006, 59: 1116–1127.

Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5): 1029-39

Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J ClinOncol*. 2002; 20:4368-80.

Elfving B, Buttenschøn HN, Foldager L, Poulsen PH, Grynderup MB, Hansen ÅM, Kolstad HA, Kaerlev L, Mikkelsen S, Børghlum AD, Wegener G, Mors O. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Sep;17(9):1409-17. doi: 10.1017/S1461145714000273. Epub 2014 Mar 17.

Fama R, Sullivan EV, Shear PK, Marsh L, Yesavage JAQ, Tinklenberg JR, Lim KO, Pfefferbaum A. Selective cortical and hippocampal volume correlates of Mattis Dementia Rating Scale in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1997; 54:719-728

Feng, Y., Rhodes, P.G., Bhatt, A.J., 2011. Dexamethasone pre-treatment protects brain against thypoxic-ischemic injury partially through up-regulation of vascular endothelial growth factor A in neonatal rats. *Neuroscience* 179, 223–232.

Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptor. *Nat Med*. 2003; 9:669-79. 21.

Ferrara, N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*. 2004; 25, 581–611.

Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, Contini P, Ghio M, Colicchio S, De Berardis D, Amore M, Fornaro P, Martino M. VEGF plasma level variations in duloxetine-treated patients with major depression. *J Affect Disord.* 2013 Nov;151(2):590-5

Fournier, N.M., Duman,R.S., 2012. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav. Brain Res.*227,440–449.

Futamura T., Toyooka K, Iritani S, Niizato K., Nakamura R., Tsuchiya K., et al., Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients, *Mol. Psychiatry* 7 (7) (2002) 673–682.

Gabler, C., Plath-Gabler, A., Killian, G. J., Berisha, B., Schams, D. (2004). Expression pattern of fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) system members in bovine corpus luteum endothelial cells during treatment with FGF-2, VEGF or oestradiol. *Reproduction of Domestic Animals* 39, 321– 327.

Gałecki P, Gałecki E, Maes M, Orzechowska A, Berent D, Talarowska M, Bobińska K, Lewiński A, Bieńkiewicz M, Szymraj J. Vascular endothelial growth factor gene (VEGFA) polymorphisms may serve as prognostic factors for recurrent depressive disorder development. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Aug 1;45:117-24.

Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59:1046-52.

Grabovich A, Lu N, Tang W, Tu X, Lyness JM. Outcomes of subsyndromal depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Mar;18(3):227-35.

Girgenti M.J., Hunsberger J., Duman C.H., Sathyanesan M., Terwilliger R., Newton S.S., Erythropoietin induction by electroconvulsive seizure, gene regulation, and antidepressant-like behavioral effects, *Biol. Psychiatry* 66 (3) (2009) 267–274.

Gunnell D., Lewis S., Wilkinson J., Georgieva L., Davey G.S., Day I.N., et al., IGF1, growth pathway polymorphisms and schizophrenia: a pooling study, *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 144B (1) (2007) 117–120.

Yen YC, Rebok GW, Gallo JJ, Jones RN, Tennstedt SL. Depressive symptoms impair everyday problem-solving ability through cognitive abilities in late life. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Feb;19(2):142-50.

Hamilton, M. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62,1960

Holtzman DM, Mobley WC. Neurotrophic factors and neurologic disease. *West J Med* 1994, 161: 246–254.

Houck, K. A., Ferrara, N., Winer, J., Cachianes, G., Li, B. and Leung, D. W. (1991). The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Molecular Endocrinology* 5, 1806-1814

Huang BY, Corroni-Huntley J, Hays JC, Huntley RR, Galanos AN, Blazer DG. Impact of depressive symptoms on hospitalization risk in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48: 1279-84.

Issa G., Wilson C., Terry Jr. A.V., Pillai A., An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human postmortem and animal studies, *Neurobiol. Dis.* 39 (3) (2010) 327–333.

Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Mårtensson B, Nordström P, Asberg M, Piehl F, Jokinen J. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Transl Psychiatry.* 2012 Nov 20;2:e196. doi: 10.1038/tp.2012.123

Hao,T., Rockwell,P., 2013. Signaling through the vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2 protects hippocampal neurons from mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biol.Med.*63,421–431.

Hoening MR, Bianchi C, Rosenzweig A, Sellke FW. Decreased vascular repair and neovascularization with ageing: mechanisms and clinical relevance with an emphasis on hypoxia-inducible factor-1. *Curr Mol Med* 2008;8: 754–67

Jornada L.K., Moretti M., Valvassori S.S., Ferreira C.L., Padilha P.T., Arent C.O., et al., Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain, *J. Psychiatr. Res.* 44 (8) (2010) 506–510.

Jung J, Kim S, Yoon K, Moon Y, Roh D, Lee S, Choi K, Jung J, Kim D. The effect of depression on serum VEGF level in Alzheimer's disease. *Dis Markers.*; 2015:742612

Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schweiger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Apr;34(3):353-7.

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002, 109: 143–148

Karlovic D, Serretti A, Jevtovic S, Vrkic N, Seric V, Peles AM (2013) Diagnostic accuracy of sérum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode. *J Psychiatr Res* 47: 162–167.

Kempermann, G. Activity Dependency and Aging in the Regulation of Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, v. 7, n. 11, Nov 2015.

Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. In: Gage FH, Kempermann G, Song H, editors. *Adult hippocampus*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008.

Kiosses DN, Alexopoulos GS. The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. *Psychol Med*. 2013;43(2):341-50.

Koenig HG, Blazer DG. Epidemiology of geriatric affective disorders. *Clin Geriatr Med* 1992; 235-251.

Kotan Z, Sarandöl E, Kirhan E, Ozkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012 Apr;2(2):65-74

Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5018–22.

Ladea M, Bran M (2013) Brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in depressed women treated with open-label escitalopram. *Psychiatr Danub* 25: 128–132

Lei, J., Jiang, A., Pei, D. (1998). Identification and characterization of a new splicing variant of vascular endothelial growth factor: VEGF183. *Biochimica Biophysica Acta* 1443, 400- 406.

Lee BH¹, Kim YK. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1-2):181-4

Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V. and Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246,1306-1309.

Lu S, Peng H, Wang L, Vasish S, Zhang Y, Gao W, Wu W, Liao M, Wang M, Tang H, Li W, Li W, Li Z, Zhou J, Zhang Z, Li L. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry*. 2013 Oct;54(7):953-61

Luppa, M. et al. Direct costs associated with depression in old age in Germany. *J Affect Disord*, v. 105, n. 1-3, p. 195-204, Jan 2008.

- Lyness, J. M. et al. One-year outcomes of minor and subsyndromal depression in older primary care patients. *Int Psychogeriatr*, v. 21, n. 1, p. 60-8, Feb 2009.
- Mattis S. *Dementia Rating Scale. Professional Manual.* Florida: Psychological Assessment Resources, 1988.
- McCloskey, D.P., Croll, S.D., Scharfman, H.E., 2005. Depression of synaptic transmission by vascular endothelial growth factor in adult rat hippocampus and evidence for increased efficacy after chronic seizures. *J. Neurosci.* 25, 8889–8897.
- Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, Kulkarni G, Jeste DV. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord.* 2011;129(1-3):126-42.
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht MPH, Golden SH. Depression and type II diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383-2390.
- Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, R. C., Elzinga, B. M., 2011. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol. Psychiatry* 16, 1088–1095.
- Monsch AU, Bondi MW, Salmon DP, Butters N, Thal LJ, Hansen LA, Wiederholt WC, Cahn DA, Klaubet MR. Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Detecting Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol.* 1995; 52: 899-904
- Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis.* 2008;11(2):109-19.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6.362 events among 146.538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(23):2763-74.
- Nikkheslat N, Zunszain PA, Horowitz MA, Barbosa IG, Parker JA, Myint AM, Schwarz MJ, Tylee AT, Carvalho LA, Pariante CM. Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. *Brain Behav Immun.* 2015 Aug;48:8-18.
- Noël PH, Williams Jr JH, Unützer J, et al. Depression and comorbid illness in the elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med* 2004; 2:555-562.
- Nowacka, M.M., Obuchowicz, E., 2012. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of anti-depressant drug action. *Neuropeptides* 46, 1–10.
- Nowacka, M., Obuchowicz, E., 2013. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: new insight from experimental studies. *Pharmacol. Rep.* 65, 535–546.

Nurjono M., Lee J., Chong S.A., A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia, *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10 (2) (2012) 61–70.

Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1.

Ortega N, Hutchings H, Plouet J. Signal relays in the VEGF system. *Front Biosci* 1999;4: D141–52.

Pallavi,P.,Sagar,R.,Mehta,M.,Sharma,S.,Subramaniam,A.,Shamshi,F.,Mukhopadhyay,AK.,2013. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity.*J. Affect.Disord.*150(2), 415–423

Paques M, Massin P, Gaudric A. Growth factors and diabetic retinopathy. *Diabetes Metab.* 1997;23(2):125-30.

Petrova TV, Makinen T, Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors. *Exp Cell Res* 1999; 253:117–30.

Poltorak, Z., Cohen, T., Sivan, R., Kandelis, Y., Spira, G., Vlodaysky, I., Keshet, E. and Neufeld, G. (1997). VEGF145, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. *Journa of Biological Chemistry* 272, 7151-7158.

Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, Snoek FJ. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med.* 2010;27(2):217-24.

Quinn TP, Peters KG, De Vries C, Ferrara N, Williams LT. Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl AcadSci USA.* 1993;90(16):7533-7.

Robinson RG. Post-stroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug 1;54(3):376-87.

Robinson, C. J., Stringer, S. E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *Journal of Cell Science.* 2001; 114 (5), 853-865.

Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett.* 2006; 580:2879-87.

Ruiz De Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., Carmeliet, P., 2009. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol. Rev.* 89, 607–648.

Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, Tung G, Richardson E, Thomas C, Westlake R. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology.* 1996 Jun;46(6):1567-74

Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002; 52:205-25.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54: 70–75

Stavri, G. T., Zachary, I. C., Baskerville, P. A., Martin, J. F., Erusalimsky, J. D. (1995). Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: Synergistic interaction with hypoxia. *Circulation* 92 (1), 11-14.

Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., Tsuchioka, M., Miyoshi, I., Kozuru, T., Yamawaki, S., 2006. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9(5),607–612.

Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 Sep;117(9):1119-22.

Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med.* 2010;4(6):871-87.

Terman, B.I., Stoletov, K.V., 2001. VEGF and tumor angiogenesis. *Einstein Q. J. Biol. Med.* 18, 59–66.

Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21(1):30-8.

Tischer, E., Mitchell, R., Hartman, T., Silva, M., Gospodarowicz, D., Fiddes, J. C. and Abraham, J. A. (1991). The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *Journal of Biological Chemistry.* 266, 11947-11954.

Tseng, P. T., Lee, Y., Lin, P. Y., 2013. Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 40,334–339.

Unützer J, Patrick DL, Diehr P, Simon G, Grembowski D, Katon W. Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *Int Psychogeriatr.* 2000;12: 15-33.

Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Feb 1;33(1):146-9

Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(3):249-60.

Wiener CD, de Mello Ferreira S, Pedrotti Moreira F, Bittencourt G, de Oliveira JF, Lopez Molina M, Jansen K, de Mattos Souza LD, Rizzato Lara D, Portela LV, da Silva RA, Osés JP. Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. *J Affect Disord.* 2015 Sep 15;184:245-8

Windebank K.P., The cytokines are coming, *Arch. Dis. Child.* 65 (11) (1990) 1283–1285.

Woolard J, Wang WY, Bevan HS, et al. VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res.* 2004;64(21):7822-35.

World Health Organization, World suicide prevention day 2012. http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_suicide_prevention_day/en, acessado em 27-10-2016

World Health Organization, Mental health and older adults. Fact sheet N°381. September 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en>, acessado em 27-10-2016.

Yamazaki Y, Tokunaga Y, Takani K, Morita T. Identification of the heparin-binding region of snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF-F) and its blocking of VEGF-A 165. *Biochem.* 2005; 44: 8858-64.

Yang, S.-Z., Zhang, L.-M., Huang, Y.-L., Sun, F.-Y., 2003. Distribution of Flk-1 and Flt-1 receptors in neonatal and adult rat brains. *Anat. Rec.* 274A, 851–856.

Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, et al. (2012) Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7: e42676

Zhang, X., Ru, B., Sha, W., Xin, W., Zhou, H., Zhang, Y., 2014. Performance on the Wisconsin card-sorting test and serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Asia PAC Psychiatry* 6 (3), 302–307.

Apêndice

Apêndice A: Níveis plasmáticos de BDNF e NGF em indivíduos controles (Controles) em relação a indivíduos com transtorno depressivo maior (Depressão) e com depressão de início tardio ou precoce

	Controles (n = 31)	Depressão (n = 39)	p
BDNF	3,44 (0,92-15,0)	4,00 (0,34-178,2)	0,570
NGF	2,96 (1,32-9,67)	2,96 (1,48-6,77)	0,416

	BDNF	NGF
Início		
Tardio (n=16)	4,10 (0,34-149,04)	2,96 (1,48-6,77)
Precoce (n=23)	4,00 (0,77-178,20)	3,36 (1,48-5,75)
Episódio		
Único (n=16)	4,48 (0,34-149,04)	2,96 (1,48-6,77)
Recorrente (n=23)	3,95 (0,77-178,20)	3,36 (1,48-5,75)

Valores expressos em mediana (mínimo e máximo).
Testes estatísticos: U-Mann-Whitney,

Anexos

Anexo A- Aprovação no Comitê de Ética - Plataforma Brasil

Plataforma Brasil

http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf;jsessionid=...

Saúde

[Informe o E-mail](#) [Informe a Senha](#) [Login](#)

[Esqueceu a senha?](#) [Cadastre-se](#) [v&B](#)

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Depressão geriátrica, sobrecarga alostática e declínio cognitivo
Pesquisador Responsável: Ereno Sallier de Oliveira Diniz
Contato Público: Ereno Sallier de Oliveira Diniz
Condições de saúde ou problemas estudados: Depressão maior
Déficits cognitivos
Comprometimento Cognitivo Leve
Demência

Descritores CID - Gerais: Demência na doença de Alzheimer (G30.+)
Episódios depressivos
Transtorno cognitivo leve

Descritores CID - Específicos: Demência na doença de Alzheimer (G30.+)
Episódios depressivos
Transtorno cognitivo leve

Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 08/11/2013



DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Faculdade de Medicina da UFMG
Cidade: BELO HORIZONTE

DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5149 - Universidade Federal de Minas Gerais
Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005
Telefone: (31)3409-4592
E-mail: coep@prpq.ufmg.br

CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

[Voltar](#)

Este sistema foi desenvolvido para os navegadores Internet Explorer (versão 7 ou superior),
ou Mozilla Firefox (versão 9 ou superior).

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Binômio Depressão-Demência: Avaliação de preditores clínicos, neuropsicológicos e biológicos para risco de demência e mortalidade em idosos com síndrome depressiva.

As informações abaixo são para tirar suas dúvidas sobre o estudo que será feito e que o senhor(a) está sendo convidado a participar. Além de tirar suas dúvidas, esperamos ter sua autorização para a participação neste estudo.

Queremos fazer esta pesquisa porque hoje em dia não há informações precisas porque pacientes idosos com depressão apresentam pior desempenho em testes de memória e maior risco de desenvolver no futuro quadros demenciais, como a doença de Alzheimer. Entender os fatores que determinam este risco nos ajudará a identificar rapidamente aquelas pessoas que têm maior chance de desenvolver estes quadros e iniciar intervenções possam prevenir ou retardar este processo. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar quais são os fatores que predispõem um idoso com depressão a ter maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer ou outro quadro demencial.

Em primeiro lugar faremos uma entrevista, de aproximadamente 45 minutos, para reunir informações sobre seu estado de saúde geral e também sobre sintomas de depressão e dificuldades cognitivas que está se apresentando. Depois, você realizará uma entrevista de cerca de 2 horas em que fará uma avaliação detalhada da sua memória e cognição. Após estas avaliações, você será submetido à punção venosa no antebraço para coleta de 10 ml de sangue. Vamos armazenar o sangue para que possamos no futuro medir a concentração de substâncias no sangue que podem nos ajudar a identificar se uma pessoa tem risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer ou outro quadro demencial e ter novos episódios de depressão. Armazenaremos também amostras de seu DNA e RNA para avaliar se alterações nos nossos genes podem nos ajudar a identificar se uma pessoa tem risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer ou outro quadro demencial.

Após esta avaliação inicial, se identificarmos um quadro depressivo você será tratado de acordo com os melhores tratamentos disponíveis atualmente. Após o tratamento para depressão, você será acompanhado por um prazo de 5 anos. Neste acompanhamento realizaremos avaliações anuais para avaliar sua memória e cognição e colheremos novamente amostras de sangue. O principal benefício direto da participação neste estudo é a realização de uma avaliação psiquiátrica e clínica detalhada e o tratamento de problemas de saúde como a depressão e dificuldades cognitivas. Além disto, como todos os sujeitos serão acompanhados, isto permitirá a identificação precoce de outros problemas de saúde relacionados a depressão no idoso e, logo, o seu tratamento correto. Finalmente, os resultados deste trabalho nos ajudarão a entender melhor porque alguns pacientes desenvolvem dificuldades graves de memória e quais são as melhores formas de se identificar e tratar estes quadros.

Porém existem alguns riscos associados a sua participação. Os principais riscos se relacionam à punção venosa (p.ex. dor local leve, hematoma local) e o desconforto relacionado às entrevistas para avaliação da memória e dos sintomas depressivos. Estes são riscos leves e que se resolvem sem a necessidade de tratamento específico. Todas as medidas cabíveis serão tomadas para minimizar estes riscos e desconfortos relacionados tanto a punção venosa quanto às entrevistas a serem realizadas.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, portanto, não implica em qualquer dano material, físico ou moral, assim como também não resulta em qualquer benefício material. As informações coletadas terão um caráter confidencial, ou seja, seu nome e do paciente não serão

divulgados em nenhuma hipótese. O resultado desta pesquisa será divulgado em artigo de revista científica, sem colocar em evidência a identidade dos participantes.

Você não terá nenhuma despesa, sendo de responsabilidade dos pesquisadores os gastos com impressão, Xerox, realização de exames ou com qualquer outra eventualidade.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis, para esclarecimento das dúvidas que aparecerem. Os telefones para contato com o coordenador desta pesquisa é:

- Breno Satler de Oliveira Diniz, (31) 3409-9785 (Fac. Medicina UFMG)

As informações de todas as pessoas que serão analisadas neste estudo serão mantidas em completo sigilo, como manda a lei. Para isto, os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para proteger, de quaisquer outras pessoas, suas informações. Seu nome será substituído por um código em todos os materiais. Seu nome e as informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação deste trabalho. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, que também tem a finalidade de preservar os indivíduos que participam das pesquisas, pode também ser contatado na Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, sala 2005 – CEP: 31.270-901, telefax: (31) 3409-4592.

Você não está abrindo mão dos seus direitos legais ao assinar este termo.

Você deve saber também que, a qualquer momento, pode pedir a retirada do seu consentimento de participação no trabalho sem o prejuízo do seu acompanhamento no serviço.

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os objetivos e procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar dele.

Nome por extenso (paciente):

Assinatura:

Nome por extenso (responsável):

Assinatura:

Belo Horizonte, ____ / ____ / 201__.

Declaro que expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo.

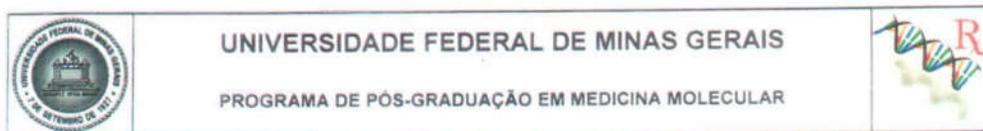
Nome por extenso (pesquisador):

Assinatura:

Belo Horizonte, ____ / ____ / 201__.

(2 vias)

Anexo C – Ata de defesa



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA LUCÉLIA SCARABELI SILVA BARROSO

Realizou-se, no dia 12 de dezembro de 2016, às 10:00 horas, sala 106, do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Avaliação dos níveis plasmáticos de VEGF em idosos com transtorno depressivo maior*, apresentada por LUCÉLIA SCARABELI SILVA BARROSO, número de registro **2015652455**, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz - Orientador (UFMG), Prof(a). Érica Leandro Marciano Vieira (UFMG), Prof(a). Rodrigo Nicolato (UFMG), Prof(a). Luciene Bruno Vieira (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2016.

Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz (Doutor)

Prof(a). Érica Leandro Marciano Vieira (Doutor)

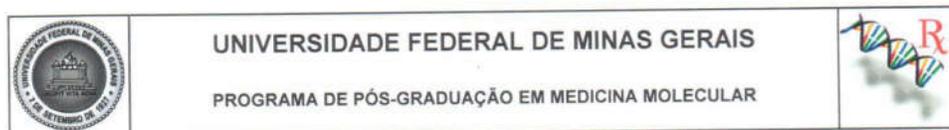
Prof(a). Rodrigo Nicolato (Doutor)

Prof(a). Luciene Bruno Vieira (Doutora)

Luciene B. Vieira 09/10/2017
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Centro de Pós Graduação
Faculdade de Medicina-UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190- 5º Andar
CEP 30130-100-Funcionários -BHM/G

Anexo D – Folha de aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação dos níveis plasmáticos de VEGF em idosos com transtorno depressivo maior

LUCÉLIA SCARABELI SILVA BARROSO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 12 de dezembro de 2016, pela banca constituída pelos membros:

P/ 

Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz - Orientador
UFMG



Prof(a). Erica Leandro Marciano Vieira
UFMG



Prof(a). Rodrigo Nicolato
UFMG



Prof(a). Luciene Bruno Vieira
UFMG

Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2016.