

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Estudo de marcadores inflamatórios em idosas deprimidas

Natália Silva Dias

Belo Horizonte

2017

Natália Silva Dias

Estudo de marcadores inflamatórios em idosas deprimidas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular.

Orientador: Breno Satler de Oliveira Diniz

Co-orientadora: Izabela Guimarães Barbosa

Belo Horizonte

2017

Autoridades

Reitor:

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora:

Profª. Sandra Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação:

Profª. 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:

Profª Carolina Cavalieri Gomes

Membros:

Prof. Andy Petroianu

Profª Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Humberto Correa da Silva

Belo Horizonte

2017

Aos meus avós.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Prof. Breno Satler de Oliveira Diniz pela acolhida, pela confiança depositada em mim e pela oportunidade;

À Dra. Profa. Izabela Guimarães Barbosa pela orientação, pela dedicação e pelo exemplo;

Ao Dr. Prof. Bernardo de Mattos Viana pela atenção e disponibilidade;

Aos professores e colegas do Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas (LIIM), em especial à Dra. Érica Leandro Marciano Vieira, pela receptividade e pelo suporte;

Aos colegas do Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica (LINC), em especial a Rafaela, Mônica, Laiss, Lucélia, Mariana, Ana Paula, Jéssica, Camila e Maíssa pelo apoio;

Aos professores e colegas do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM) pela colaboração;

Ao Kleber pela cumplicidade, pelos sonhos que construímos e concretizamos juntos;

Aos meus pais, aos meus avós e aos meus irmãos e suas famílias por compartilharmos as felicidades e dividirmos as tristezas sempre;

Às minhas tias-avós, Eli e Valdete, à Kau e ao Ueber pelo carinho;

A todos os amigos que me incentivaram neste caminho, em especial a Karen Kishi, Karen Yamauti, Priscila, Nathália Novaretti, Mônica Molina, Natália Corrêa, Natália Chagas e Alexandre;

A todos aqueles envolvidos na pesquisa pela disposição em colaborar de alguma forma.

RESUMO

Na população idosa, a prevalência do Transtorno Depressivo Maior (TDM) é de cerca de 7%. Alterações em marcadores inflamatórios têm sido associadas ao TDM na população geral. Entretanto, há poucas informações sobre essas alterações na população idosa. O objetivo deste trabalho foi avaliar a concentração plasmática de marcadores inflamatórios (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10) em pacientes idosas com diagnóstico de TDM comparando-as com controles. Ainda, foi avaliada associação desses marcadores inflamatórios com a gravidade do TDM e com parâmetros clínicos e demográficos. Foram incluídas 25 idosas com TDM e sem outros diagnósticos psiquiátricos ou evidência de demência e 19 controles pareadas para idade e sexo. Todos os sujeitos foram avaliados por psiquiatra utilizando o MINI-Plus e a HAM-D. Foram coletados, também, dados demográficos, presença de comorbidades clínicas e uso de medicamentos. Os marcadores inflamatórios foram avaliados por imunoenensaio (tecnologia Luminex® - Merck-Millipore®). Verificou-se que os níveis plasmáticos de IL-6 ($p=0,019$) e IL-4 ($p=0,014$) estão aumentados nas idosas com TDM em relação aos controles. Há uma correlação positiva entre os níveis de TNF ($\rho = 0,531$; $p = 0,003$), IL-2 ($\rho = 0,366$; $p = 0,036$), IL-5 ($\rho = 0,448$; $p = 0,012$) e IL-10 ($\rho = 0,435$; $p = 0,015$) e a gravidade de sintomas depressivos. Pacientes com TDM leve apresentaram diminuição nas concentrações plasmáticas de TNF ($p = 0,016$), IL-5 ($p = 0,012$) e IL-10 ($p = 0,037$) em comparação com o grupo com TDM moderado a grave. Há um equilíbrio nos balanços pro vs anti-inflamatório e Th1 vs Th2. Nossos resultados apontam um aumento de marcadores inflamatórios em pacientes idosas com TDM.

ABSTRACT

The prevalence of major depressive disorder (MDD) in elderly people is around 7%. Inflammatory biomarkers imbalance have been associated with MDD. However, the inflammatory biomarkers imbalance in MDD in elderly patients remains unknown. The objective of this study was to evaluate the plasma concentration of inflammatory biomarkers (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5, and IL-10) at MDD elderly patients in comparison with controls. We also evaluate whether there is any association between MDD in elderly people and demographic and clinical parameters. It was included 25 female MDD patients without other psychiatric disorders and 19 age and gender matched controls. All subject were evaluated by psychiatrists under MINI-Plus and HAM-D. It was collected also demographic data, the presence of clinical comorbidities and drugs. Cytokines were measured in plasma by immunoassay (Luminex® technology - Merck-Millipore®). IL-6 ($p = 0.019$) and IL-4 ($p = 0.014$) plasma levels are increased in MDD elderly in comparison with controls. There is a positive correlation between TNF ($\rho = 0.531$; $p = 0.003$), IL-2 ($\rho = 0.366$; $p = 0.036$), IL-5 ($\rho = 0.448$; $p = 0.012$) and IL-10 ($\rho = 0.435$; $p = 0.015$) plasma levels and the severity of depressive symptoms. MDD patients with mild depression presented lower TNF ($p = 0.016$), IL-5 ($p = 0.012$) and IL-10 ($p = 0.037$) plasma levels in comparison with MDD moderate/severe depression. The pro vs anti-inflammatory balance and the Th1 vs Th2 balance were maintained. Our results reinforce that MDD elderly patients also presented increased inflammatory markers.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ADT – Antidepressivo tricíclico

APA – *American Psychiatry Association*

AVE – Acidente vascular encefálico

CES-D - *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*

CID-10 - Classificao Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados  Saúde

COEP – Conselho de tica em pesquisa

DM2 - Diabetes melitus tipo 2

DSM-IV-TR - quarta versão revisada do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DSM-V - quinta versão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EDTA - *Ethylenediamine tetraacetic acid*

FAB - *Frontal Assessment Battery*

HAM-D - Escala de Depressão de Hamilton

HAS- Hipertensão arterial sistmica

HC – Hospital das Clínicas

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFN - Interferon

IL – Interleucina

INCT-MM - Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

LINC - Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica

Mini-Plus - *Mini-International Neuropsychiatric Interview* – versão *plus*

Mod-grave - Moderado a grave

N - Número

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C reativa

RAVLT - *Rey Auditory-Verbal Learning Test*

TDM - Transtorno depressivo maior

Th - T *helper*

TNF - Fator de necrose tumoral

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 01. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio depressivo

QUADRO 02. Testes de avaliação neuropsicológica

TABELA 01. Dados demográficos e caracterização clínica de idosas com TDM e controles

TABELA 02. Níveis de marcadores inflamatórios em idosas com TDM e controles

TABELA 03. Razões de marcadores pró-inflamatórias por IL-10 em idosas com TDM e controles

TABELA 04. Razões dos marcadores de resposta Th1 por IL-4 em idosas com TDM e controles

TABELA 05. Correlação entre níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios em idosas com TDM e escores na HAMD

TABELA 06. Dados demográficos e caracterização clínica de idosas com TDM leve e TDM moderado a grave

TABELA 07. Níveis de marcadores inflamatórios em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave

TABELA 08. Razões de marcadores pró-inflamatórios por IL-10 em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave

TABELA 09. Razões de marcadores de resposta Th1 por IL-4 em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave

LISTA DE FIGURAS

- GRÁFICO 01. Comparação dos níveis de IL-6 (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 02. Comparação dos níveis de IFN- α (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 03. Comparação dos níveis de IFN- γ (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 04. Comparação dos níveis de TNF (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 05. Comparação dos níveis de IL-2 (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 06. Comparação dos níveis de IL-4 (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 07. Comparação dos níveis de IL-5 (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 08. Comparação dos níveis de IL-10 (pg/mL) de idosas com TDM e controles
- GRÁFICO 09. Comparação dos níveis de IL-6 (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 10. Comparação dos níveis de IFN- α (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 11. Comparação dos níveis de IFN- γ (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 12. Comparação dos níveis de TNF (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 13. Comparação dos níveis de IL-2 (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 14. Comparação dos níveis de IL-4 (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 15. Comparação dos níveis de IL-5 (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave
- GRÁFICO 16. Comparação dos níveis de IL-10 (pg/mL) de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA.....	14
2. INTRODUÇÃO.....	15
2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	15
2.1.1 Transtorno Depressivo Maior no Idoso.....	17
2.2 INFLAMAÇÃO E DEPRESSÃO NO IDOSO.....	20
2.2.1 Envelhecimento e inflamação.....	20
2.2.2 Depressão e inflamação.....	21
2.2.3 Citocinas inflamatórias e depressão.....	22
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	25
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES.....	25
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CONTROLES.....	25
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA PACIENTES E CONTROLES.....	26
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA CONTROLES.....	26
4.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	26
4.6.1 <i>Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)</i>	26
4.6.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D).....	27
4.7 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	27
4.8 AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	29
4.8.1 Coleta do sangue periférico.....	29
4.8.2 Análise de marcadores inflamatórios.....	29
4.9 PROCEDIMENTOS.....	30
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31

5. RESULTADOS.....	32
5.1 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM PACIENTES E CONTROLES.....	33
5.1.1 Caracterização da amostra.....	33
5.1.2 Avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios	34
5.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM SUBGRUPOS DE PACIENTES ESTRATIFICADAS SEGUNDO A GRAVIDADE DOS SINTOMAS.....	38
5.2.1 Caracterização da amostra.....	38
5.2.2 Avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.....	39
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÕES.....	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS.....	57
ANEXO A.....	58
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
ANEXO B.....	61
Aprovação no Comitê de Ética – Plataforma Brasil	
ANEXO C.....	62
Cópia da Ata da Defesa da Dissertação	
ANEXO D.....	63
Folha de Aprovação	

1. JUSTIFICATIVA

Houve um grande aumento da prevalência de idosos no mundo nas últimas décadas. O transtorno depressivo ocorre em até 7% dessa população (WHO, 2015). Os transtornos depressivos estão entre os transtornos psiquiátricos mais comuns nos idosos e eles não respondem tão bem ao tratamento quanto pacientes mais jovens (Martínez-Cengotitabegoa *et al.*, 2016).

Nas últimas três décadas, as pesquisas relacionando o transtorno depressivo maior (TDM) com inflamação ganharam espaço e evidência. Nesse sentido, o achado mais consistente é a associação de sintomas depressivos com o aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) e de citocinas, particularmente fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6) (Krishnadas *et al.*, 2012). Considera-se que o entendimento da relação entre o processo inflamatório e os sintomas depressivos pode ser relevante para a elucidação da fisiopatologia dos transtornos depressivos.

O conhecimento das alterações de marcadores inflamatórios em pacientes idosos com transtornos depressivos é relevante para a compreensão desses quadros em uma população crescente e cujas características fisiopatológicas diferem da população adulta. Vislumbra-se que uma maior compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes ao transtorno depressivo maior na população idosa poderá contribuir para um melhor manejo desses pacientes

A intenção deste trabalho foi investigar o perfil de marcadores inflamatórios em pacientes idosas com diagnóstico de TDM contribuindo para um maior esclarecimento da neurobiologia envolvida nessa condição. Avaliamos os níveis plasmáticos de IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10 em pacientes em acompanhamento no serviço de Psiquiatria Geriátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e em controles saudáveis voluntárias. Caracterizamos, também, as variações desses marcadores inflamatórios conforme a gravidade dos sintomas depressivos.

2. INTRODUÇÃO

2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

As síndromes depressivas são relatadas desde a antiguidade. No velho testamento, há a descrição de um quadro depressivo na história do rei Saul. Na *Ilíada* de Homero, encontra-se a história do suicídio de Ajax. Cerca de 400 anos antes de Cristo, Hipócrates utilizou os termos “mania” e “melancolia” para descrever os transtornos mentais (Sadock *et al.*, 2015). Na Idade Moderna, no século XIX, a depressão já era considerada uma síndrome independente, resultante de um transtorno primário do afeto (Abou-Saleh *et al.*, 2011).

Afeto é definido como a qualidade e o tônus emocional que acompanham uma ideia ou representação mental (Dalgalarondo, 2008). Por sua vez, humor pode ser definido como o tônus afetivo do indivíduo, o estado emocional basal e difuso em que se encontra a pessoa em determinado momento (Dalgalarondo, 2008). O humor é vivido corporalmente e relaciona-se, também, às condições vegetativas do organismo (Dalgalarondo, 2008).

Do ponto de vista psicopatológico, as síndromes depressivas têm como elemento mais saliente o humor triste. Entretanto, elas caracterizam-se por uma multiplicidade de sintomas afetivos, neurovegetativos, ideativos e cognitivos, relativos à autoavaliação, à vontade e à psicomotricidade. Em formas graves de depressão, podem estar presentes sintomas psicóticos (delírios e alucinações) e alterações psicomotoras marcantes (lentificação ou estupor) (Dalgalarondo, 2008).

Indivíduos sem transtornos psiquiátricos experimentam uma ampla faixa de variação do humor e têm, da mesma forma, um grande repertório de expressões afetivas (Sadock *et al.*, 2015). Nos transtornos de humor, o tônus afetivo é persistentemente alterado. Assim, pacientes com quadros depressivos experimentam humor deprimido na maior parte do tempo. Perdem a sensação de controle de seus estados de humor e afetos e há uma experiência subjetiva de grande sofrimento (Sadock *et al.*, 2015). Além do humor deprimido, os pacientes com quadros depressivos exibem perda de interesse e energia, alterações do apetite, sentimentos de culpa, dificuldade de concentração e pensamentos de morte ou suicídio, além de outras alterações cognitivas, no nível de

atividade e de funções vegetativas (como sono e atividade sexual) (Sadock *et al.*, 2015). Essas alterações quase sempre levam a comprometimento do desempenho interpessoal, social e ocupacional (Sadock *et al.*, 2015).

De acordo com critérios da quarta versão revisada do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR), o TDM seria diagnosticado se fossem preenchidos os seguintes critérios: A) presença de um único episódio depressivo maior (quando se trata de TDM, episódio único) ou dois ou mais episódios depressivos maiores (quando se trata de TDM, recorrente); B) o(s) episódio(s) depressivo(s) maior(es) não é(são) mais bem explicado(s) por um transtorno esquizoafetivo nem está sobreposto a esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno psicótico sem outra especificação; C) jamais houve um episódio maníaco, um episódio misto ou um episódio hipomaníaco. Os critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-IV-TR, são apresentados no Quadro 01 a seguir:

Quadro 01. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio depressivo.

A) No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o período mínimo de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior. Pelo menos um dos sintomas deve ser: (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral, alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- 1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.
- 2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.
- 3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (exemplificado por mais de 5% do peso corporal em 1 mês). Poder ser considerado diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
- 4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
- 5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias. Observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento

Quadro 01 (continuação). Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio depressivo.

- 6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
 - 7) Sentimento de inutilidade, culpa excessiva ou inadequada (pode ser delirante), quase todos os dias. Não meramente auto recriminação ou culpa por estar doente.
 - 8) Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.
 - 9) Pensamentos de morte recorrente. Ideação suicida recorrente sem um plano específico. Tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.
- C) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, exemplificado por hipotireoidismo.
- E) Os sintomas não são mais bem explicados por luto. Os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Em 2013, a APA lançou a quinta edição do DSM (DSM-5), com alterações relacionadas a classificação e critérios diagnósticos dos transtornos depressivos. Contudo, não foram alterados os critérios cardinais do TDM. Cabe observar que havia no DSM-IV-TR o critério de exclusão para episódio depressivo maior quando os sintomas ocorressem no período de até dois meses após o luto, mas este critério foi suprimido no DSM-5 (APA, 2014).

2.1.1 Transtorno Depressivo Maior no Idoso

Segundo a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e da Organização Mundial de Saúde para países em desenvolvimento, considera-se idoso todo o indivíduo com 60 anos ou mais. Neste texto, será adotado, portanto, esta terminologia.

Em quase todos os países, a proporção de pessoas idosas está crescendo mais do que qualquer outro grupo etário, como resultado de maior expectativa de vida e queda nas taxas de fecundidade. Em 2015, estimou-se mais de 900 milhões de idosos no mundo. Em 2020, o número de idosos será superior ao número de crianças menores de cinco anos (WHO, 2015). A população brasileira é estimada em 204,9 milhões de pessoas e a proporção de idosos é estimada em 14,3% (IBGE, 2016).

Do ponto de vista existencial, a terceira idade é marcada pela proximidade da finitude humana, pela morte de familiares e pessoas de sua geração, assim como pelo declínio de funções físicas, cognitivas e sexuais (Miguel *et al.*, 2011). Questões ligadas a aposentadoria ou outras modificações nas relações e no ambiente de trabalho, além de reelaboração das relações familiares, são também marcantes nessa fase da vida. Entende-se que, nesse processo, são importantes mecanismos psíquicos e sociais de adaptação para lidar com tais transformações, bem como para aproveitar as novas situações com “olhar diferenciado da experiência de vida”. Apesar de todos esses desafios, os sintomas depressivos não fazem parte da experiência normal do envelhecimento. A relação de causalidade estabelecida entre envelhecimento e depressão faz parte de uma visão equivocada, muitas vezes estabelecida pelo senso comum de certas sociedades (Miguel *et al.*, 2011). É importante ressaltar que idade não é fator de risco para o desenvolvimento de depressão (Sadock *et al.*, 2015), embora quadros depressivos sejam amplamente descritos em idosos.

Em suas primeiras classificações, Kraepelin já incluía a “melancolia involutiva” em um grupo que denominou “psicoses senis ou involucionais”. As razões que levaram Kraepelin a distinguir esse grupo eram predominantemente teóricas. Entre elas, o fato de que esses transtornos ocorriam em idades em que as chamadas “alterações escleróticas” começavam a acontecer (Abou-Saleh *et al.*, 2011). As “alterações escleróticas” foram descritas, pela primeira vez, em 1833, por Lobstein. Essa descrição patológica da arteriosclerose tornou-se, na segunda metade do século XIX, a base para a explicação dos mecanismos da senilidade (Abou-Saleh *et al.*, 2011). Atribuía-se a essas

alterações, o mau prognóstico observado nas “psicoses senis ou involucionais” (Abou-Saleh *et al.*, 2011).

É comumente aceito que idosos deprimidos apresentem afeto mais constrito, queixas de tristeza e humor deprimido menos frequentes, além de sintomas somáticos e características melancólicas mais prevalentes quando comparados a adultos deprimidos (Miguel *et al.*, 2011; Sadock *et al.*, 2015). Evidências apontam alterações psicomotoras, alterações cognitivas, apatia, resistência ao tratamento e ausência de história familiar como características clínicas mais proeminentes na depressão geriátrica em comparação com a depressão no adulto (Naismith *et al.*, 2012). A taxa de suicídio entre pessoas com 85 anos ou mais nos Estados Unidos da América é de 17,8 a cada 100.000 habitantes e representa a segunda maior entre todas as faixas etárias. A taxa de suicídio entre pessoas de 65 a 84 anos de idade também é bastante elevada, sendo igual a 15 mortes a cada 100.000 habitantes (Wang e Blazer, 2015). Apesar das diferenças entre a depressão geriátrica e a depressão no adulto, considera-se que os critérios utilizados para o diagnóstico de transtornos depressivos no DSM-IV e no DSM-5 são, de modo geral, apropriados para a população idosa (Abou-Saleh *et al.*, 2011).

Estima-se que até 7% dos idosos apresentem quadros depressivos (WHO, 2015). Estudo recente demonstrou que a prevalência de sintomas depressivos no Brasil é alta quando comparada as de outros países (Coelho *et al.*, 2013). Utilizando-se a *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), foi estimado que quase um terço da população brasileira apresenta sintomas depressivos (28,27%), sendo a prevalência entre idosos igual a 34,9% (Coelho *et al.*, 2013). Sintomas depressivos graves estão presentes em 19,1% dos idosos no Brasil, taxas bem mais elevadas quando comparadas às de outros países (Coelho *et al.*, 2013). Considerando-se a população geral, a prevalência de sintomas depressivos em mulheres é duas vezes maior do que em homens, o que é compatível com dados da maioria dos estudos epidemiológicos (Coelho *et al.*, 2013). Em outro estudo recente, com 60.202 indivíduos da população geral, demonstrou-se que a probabilidade de TDM, utilizando-se instrumentos de triagem, é cerca de 30% maior em pessoas com 60 a 79 anos, quando comparada à probabilidade em indivíduos com 18 a 29 anos (Munhoz *et al.*, 2016).

2.2 INFLAMAÇÃO E DEPRESSÃO NO IDOSO

2.2.1 Envelhecimento e inflamação

Envelhecimento é um processo caracterizado pela deterioração de um organismo maduro na ausência de doença. Essa deterioração aumenta em função do tempo, mas a velocidade em que ocorre é diferente em cada indivíduo. Assim, a idade cronológica não é igual à idade biológica (Kirkwood *et al.*, 2005). O envelhecimento depende de diversos fatores ambientais, genéticos e epigenéticos que ocorrem em diferentes tipos de células e tecidos ao longo da vida.

Inflamação é uma resposta biológica complexa a um dano celular ou tecidual causado por agentes químicos, físicos ou biológicos. A inflamação pode ser benéfica, quando se apresenta como uma resposta aguda e transitória do sistema imune a condição nociva (Sochocka *et al.*, 2016).

Inflammaging é o termo cunhado para designar a inflamação crônica e sistêmica que ocorre durante o envelhecimento (Franceschi *et al.*, 2007; Salvioli *et al.*, 2006). Muitos estudos epidemiológicos confirmam que *inflammaging* é um fator de risco importante para várias doenças (Sochocka *et al.*, 2016).

No sistema nervoso central, as células microgлияis, normalmente, encontram-se quiescentes, mas são ativadas por diversos fatores, como traumatismos, isquemia, doenças neurodegenerativas e infecção (Waisman *et al.*, 2015). A micrógлия também pode ser ativada com o envelhecimento (Finch, 2003). Uma vez ativadas, as micrógлияs têm a capacidade de serem células apresentadoras de antígenos e produzem citocinas inflamatórias no tecido cerebral (DiSabato *et al.*, 2016).

Inicialmente, demonstrou-se que citocinas inflamatórias estão aumentadas no cérebro de roedores saudáveis, porém velhos, em relação a roedores jovens (Ye e Johnson, 1999; Prechel *et al.*, 1996; Ye e Johnson, 2001). Tanto em animais, como em humanos, uma correlação positiva entre idade e concentração plasmática de IL-6 já havia sido descrita (Daynes *et al.*, 1993; Wei *et al.*, 1992). Atualmente, postula-se que o envelhecimento está associado a alterações dinâmicas no sistema imune, chamadas conjuntamente de imunossenescência. Resumidamente, essas mudanças caracterizam-se por redução da imunidade adaptativa em paralelo com manutenção ou aumento das funções da imunidade inata (Bauer *et al.*, 2009). Observa-se, também, um deslocamento na produção de citocinas Th1 para Th2 com o envelhecimento (Bauer *et al.*, 2009). A imunossenescência vem sendo associada a maior susceptibilidade a doenças infecciosas,

neoplasias, doenças metabólicas, transtornos psiquiátricos (transtorno depressivo maior e transtorno bipolar), doença cardiovascular, neurodegeneração, prejuízo cognitivo, artrite, diabetes melitus tipo 2 (DM2), osteoporose e fragilidade (Bauer et al., 2015).

2.2.2. Depressão e inflamação

Para se estabelecer a relação entre depressão e inflamação, observou-se, inicialmente, que sintomas depressivos estavam associados ao processo de adoecimento, particularmente em quadros infecciosos. Nesses casos, pesquisadores observaram que indivíduos e animais com quadros inflamatórios apresentavam motricidade reduzida e pouco ou nenhum interesse pelo meio externo; o autocuidado ficava prejudicado e a ingesta alimentar diminuída (Watkins *et al.*, 2000). Indivíduos com quadros inflamatórios apresentavam mal-estar, fadiga e apatia (Watkins *et al.*, 2000). Se, por um lado, esses sintomas se assemelham aos sintomas comportamentais observados em indivíduos com quadros depressivos; por outro lado, foi demonstrado que esses sintomas poderiam ser desencadeados em animais saudáveis administrando-se um indutor da produção de citocinas, ou lipopolissacarídeo, ou as próprias citocinas que são liberadas por monócitos ou macrófagos ativados durante a resposta de um hospedeiro à infecção (Dantzer e Kelley, 1989).

Os primeiros trabalhos que documentaram os efeitos propriamente depressivos das citocinas em humanos foram conduzidos em pacientes com doenças clínicas (Capuron *et al.*, 2000; Capuron *et al.*, 2001; Raison *et al.*, 2005). Nesses estudos, observou-se que uma porcentagem significativa de pacientes com neoplasias e hepatite C, submetidos a tratamento imunológico (com INF- α e IL-2, por exemplo), apresentavam não só os sintomas comportamentais associados ao processo inflamatório, mas também alterações do humor (Capuron e Ravaut, 1999). É importante ressaltar que a dose utilizada de citocinas no tratamento de hepatite C e de neoplasias são muito mais altas do que as concentrações periféricas dessas citocinas e que já haviam sido mensuradas em pacientes deprimidos (Maes *et al.*, 2011). Além disso, mesmo as altas doses de citocinas utilizadas no tratamento de hepatite C e neoplasias causam sintomas depressivos em apenas 30 a 50% dos pacientes (Leonard e Maes, 2012). Isso pode refletir a vulnerabilidade de pacientes deprimidos a alterações inflamatórias, que podem ser desencadeadas por outros fatores como estressores psicológicos e muitas outras condições médicas (Leonard e Maes, 2012).

Desde os primeiros resultados apresentados, muitos trabalhos foram publicados em inflamação e ativação do sistema imune mediado por células na depressão, como evidenciado por publicação de metanálises que demonstram consistentemente que a depressão está associada a sinais de inflamação (Leonard e Maes, 2012).

2.2.3 Citocinas inflamatórias e depressão

As citocinas são moléculas proteicas relativamente grandes e sua característica hidrofílica não as permite cruzar facilmente a barreira hematoencefálica. Além disso, a maioria das citocinas tem uma capacidade de difusão limitada, agindo localmente, ou seja, apresenta ação autócrina ou parácrina. Assim, citocinas que são produzidas ou administradas periféricamente comunicam-se com o sistema nervoso central através de vias nervosas e humorais, estimulando a produção de citocinas localmente, as quais irão ativar os receptores encontrados no cérebro (Ader, 2007). Citocinas também podem ser produzidas pela micróglia localmente em resposta a diversos estímulos, como trauma, doenças neurodegenerativas e isquemia (Ader, 2007).

Muitos mecanismos foram propostos para explicar o efeito “depressogênico” das citocinas. Esses mecanismos incluem a indução extra-hipotalâmica de hormônio corticotrófico e vasopressina, desenvolvimento de resistência a glicocorticoides, ativação da enzima que degrada o triptofano (indoleamina 2,3-dioxigenase) e expressão aumentada do transportador de serotonina (Dantzer, 2011), além de seu papel central na perda de tecido e de função no córtex subungueal pré-frontal, no córtex pré-frontal dorsolateral e no hipocampo (Gold, 2015).

Nos últimos anos, foram publicadas metanálises que investigaram a associação entre níveis de citocinas e outros marcadores inflamatórios e quadros depressivos. Evidências provenientes dessas metanálises têm consistentemente demonstrado aumento nos níveis séricos e/ou plasmáticos de IL-6 (Liu *et al.*, 2012; Hiles *et al.*, 2012; Haapakoski *et al.*, 2015), TNF (Liu *et al.*, 2012; Haapakoski *et al.*, 2015) e proteína C reativa (PCR) (Valkanova *et al.*, 2013; Haapakoski *et al.*, 2015) em pacientes com TDM e/ou sintomas depressivos em comparação com controles. Uma metanálise, incluindo 363 pacientes com TDM e 233 controles, demonstrou aumento nos níveis plasmáticos e/ou séricos de receptor solúvel de IL-2 nos pacientes em comparação com controles (Liu *et al.*, 2012). Não foram demonstradas alterações nos níveis sanguíneos de IFN- γ , IL-2, IL-4 e IL-8 de pacientes com TDM em relação a controles (Liu *et al.*, 2012).

Há mais de uma década, os primeiros estudos já têm demonstravam o aumento de marcadores inflamatórios circulantes em idosos com TDM (Penninx *et al.*, 2003; Thomas *et al.*; 2005). Mais recentemente, no Brasil, estudos transversais demonstraram aumento significativo nos níveis séricos de IL-1 β (Diniz *et al.*, 2010a) e do receptor solúvel 2 do TNF (Diniz *et al.*, 2010b) em idosos deprimidos comparados a controles. Uma revisão sistemática, que avaliou parâmetros inflamatórios periféricos e incidência de depressão no idoso, incluiu seis estudos longitudinais, totalizando 4666 idosos avaliados, e sugeriu que níveis periféricos aumentados de IL-8, IL-6 e TNF podem ser potenciais biomarcadores para o desenvolvimento futuro de sintomas depressivos em idosos (Martínez-Cengotitabegoa *et al.*, 2016). Não há, até o momento, estudos de metanálises direcionados especificamente à população idosa.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação transversal das concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios em pacientes do sexo feminino, com 60 anos ou mais, com diagnóstico de TDM unipolar em comparação com controles sem diagnóstico psiquiátrico, pareados por idade e gênero.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra de pacientes idosas com TDM quanto a idade, escolaridade e comorbidades clínicas, comparando-os com controles saudáveis;
- Avaliar os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10) em pacientes idosas com TDM e compará-los com controles;
- Correlacionar os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10) de pacientes idosas com TDM com a gravidade dos sintomas depressivos.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foram incluídos no presente estudo um total de 45 sujeitos do sexo feminino com idade igual ou superior a 60 anos, sendo 25 pacientes com o diagnóstico de TDM que faziam acompanhamento no Serviço de Psiquiatria Geriátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e 20 controles pareados para idade e sexo. Os indivíduos controles foram recrutados entre membros da associação de funcionários aposentados do HC e familiares de colaboradores do Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica (LINC) da UFMG, que atenderam voluntariamente à solicitação para participação da pesquisa.

Pacientes e controles foram convidadas a participar da pesquisa, sendo esclarecidas e solicitadas a assinar o termo de consentimento (anexo A), caso concordassem em participar. Esse trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CAAE: 38658914.6.0000.5149, parecer nº 911.177) (anexo B).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES

- Diagnóstico de TDM, segundo critérios clínicos do DSM-IV-TR e avaliação semiestruturada utilizando-se a *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus);
- Idade igual ou maior que 60 anos;
- Sexo feminino;
- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CONTROLES

- Idade igual ou maior que 60 anos;

- Sexo feminino;
- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA PACIENTES E CONTROLES

- Presença de quaisquer outros diagnósticos psiquiátricos (exceto dependência ao tabaco), segundo critérios clínicos do DSM-IV-TR e avaliação semiestruturada utilizando-se a *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus);
- Presença de demência definida segundo critérios clínicos do DSM-IV-TR e avaliação neuropsicológica sugestiva de quadro demencial;
- Deficiências sensoriais ou intelectuais que impeçam desempenhar adequadamente os testes necessários para avaliação neuropsicológica;
- Presença de doenças autoimunes em atividade ou uso de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticoides nas últimas quatro semanas;
- Pacientes clinicamente instáveis no momento da avaliação inicial.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA CONTROLES

- Presença de transtorno psiquiátrico atual ou prévio (exceto dependência ao tabaco), segundo critérios clínicos do DSM-IV e avaliação semiestruturada utilizando-se a *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus);

4.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

4.6.1 *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus)

O MINI-Plus é uma versão mais detalhada do *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (Sheehan *et al.*, 1998). Constitui uma entrevista diagnóstica breve (cerca de 30 minutos), padronizada e estruturada, utilizada para identificar ao longo da vida, na prática clínica e em pesquisas em psiquiatria, transtornos psiquiátricos

do eixo I do *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). O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (Amorim *et al.*, 2000).

4.6.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)

A HAM-D é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo. A versão proposta originalmente possui 21 itens (Hamilton, 1960), sendo que os primeiros 17 itens avaliam sintomas depressivos frequentes e sua intensidade. As quatro variáveis adicionais incluem variação diurna, sintomas de desrealização/despersonalização, sintomas paranoides e sintomas obsessivo-compulsivos. A primeira dessas variáveis, não expressa propriamente um sintoma depressivo e sua intensidade, mas uma característica de diferentes subtipos depressivos. As outras três variáveis são consideradas pouco frequentes. A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima (Guy, 1976). A HAM-D já mostrou possuir boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade na depressão (Hedlung *et al.*, 1979).

No presente estudo, utilizamos a versão original da escala, a HAM-D de 21 itens (HAM-D) e consideramos dois subgrupos de pacientes, de acordo com a pontuação na escala. Pacientes com escores entre 7 e 17 pontos foram classificados no subgrupo “depressão leve”, enquanto aquelas com escores igual ou superior a 18 foram classificadas no subgrupo “depressão moderada a grave”, conforme sugerido por Del Porto e colaboradores (1989).

4.7 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Sujeitos de ambos os grupos foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica baseada em um protocolo adaptado e validado na população de idosos (De Paula *et al.*, 2013a). As avaliações que resultaram em valores inferiores 2 (dois) desvio-padrão, considerando-se as padronizações de cada teste, em dois ou mais domínios cognitivos foram consideradas sugestivas de síndrome demencial e os indivíduos foram excluídos das análises apresentadas neste trabalho.

No quadro 02, listamos os testes utilizados na avaliação neuropsicológica dos sujeitos inclusos no presente trabalho.

Quadro 02. Testes de avaliação neuropsicológica.

Domínios Cognitivos	Testes
Cognição Global	Escala de Demência de Mattis ¹ Mini Exame do Estado Mental ²
Atenção e velocidade de processamento	<i>Span</i> de dígitos (ordem direta) ^{3,4} 5 dígitos ⁵
Memória episódica	<i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i> (RAVLT) ⁶ Figura complexa de Taylor simplificada (recordação) ⁷
Funções executivas	<i>Spam</i> de dígitos (ordem inversa) ³ Fluência verbal fonêmica ⁸ Bateria de avaliação frontal ou <i>Frontal Assessment Battery</i> (FAB) ⁹ 5 dígitos ⁴ Cubos de Corsi ³
Habilidades visuoespaciais	Teste do desenho de relógio ¹⁰ Teste de palitos ¹¹ Figura complexa de Taylor simplificada (cópia) ⁶
Linguagem	Teste de nomeação do LINC
Atividades de vida diária	Escala de funcionalidade de Pfeffer ¹²

Legenda: ¹Porto *et al.*, 2003; ²Brucki *et al.*, 2003; ³de Paula *et al.*, 2013a; ⁴de Paula *et al.*, 2010; ⁵ Malloy-Diniz *et al.*, 2015; ⁶Malloy-Diniz *et al.*, 2007; ⁷de Paula *et al.*, 2016; ⁸Machado *et al.*, 2009; ⁹ de Paula *et al.*, 2013b; ¹⁰ de Paula *et al.*, 2013c; ¹¹ de Paula *et al.*, 2013d; ¹²Pfeffer *et al.*, 1982.

4.8 AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Pacientes e controles foram submetidas à coleta de sangue periférico para a mensuração dos marcadores biológicos.

4.8.1 Coleta do sangue periférico

Após avaliação psiquiátrica e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as pacientes foram submetidas a punção venosa em veia antecubital para coleta de 4mL sangue em tubos contendo conservante *Ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA). O plasma foi separado por centrifugação a 4000rpm, 4°C, por 15min, imediatamente após a coleta. Em seguida foi aliqotado em tubos de polipropileno tipo *ependorf* de 0,5mL e armazenado em freezer a -80°C até as análises laboratoriais. Todo o material biológico foi coletado entre 08h e 12h.

As idosas controles foram submetidas à coleta de sangue após triagem para exclusão de diagnóstico psiquiátrico, seguindo o mesmo protocolo descrito anteriormente.

4.8.2 Análise de marcadores inflamatórios

Neste estudo, foram avaliados os seguintes marcadores biológicos: interleucina (IL) 6 (IL-6), interferon alfa (IFN- α), interferon gamma (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF), IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10. Foi utilizado o kit HCYTOMAG-60k (Merck Millipore, Darmstadt, Germany). Para a análise laboratorial, foi utilizada a técnica do Lumindex, de acordo com as instruções do fabricante dos ensaios laboratoriais, descrita brevemente a seguir.

As proteínas padrões do kit foram delicadamente homogeneizadas e diluídas (diluições seriadas). Microesferas de capturas para cada proteína (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10) foram aliqotadas de acordo com o número de amostras

e misturadas para o ensaio. Em seguida, a mistura de microesferas de captura 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 esse tempo, adicionou-se a estreptavidina (50 µl), reincubando por mais 30 minutos. Em seguida, a placa foi lavada e ressuspensa em tampão de leitura (300 µl) para aquisição no equipamento MagPix (Merck Millipore, Darmstadt, Germany), utilizando o *software* Exponent. Após leitura das amostras, os dados foram analisados pelo programa *Analyst* (Merck Millipore). Os resultados foram expressos em pg/ml. De acordo com o fabricante, os limites de detecção para IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10 são: 0,9 pg/mL; 2,9 pg/mL; 0,8 pg/mL; 0,7 pg/mL; 1,0 pg/mL; 4,5 pg/mL; 0,5 pg/mL e 1,1 pg/mL, respectivamente.

4.9 PROCEDIMENTOS

Foram avaliados pacientes que iniciaram seguimento no Ambulatório de Psiquiatria Geriátrica do HC da UFMG nos anos de 2014 a 2016. Os atendimentos ocorriam semanalmente e foram realizados por médicos psiquiatras, sob supervisão do orientador deste trabalho, sendo que a autora realizou atendimentos e coleta de dados no período de março de 2015 a junho de 2016.

Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. Para a consulta inicial (em que eram realizadas as avaliações para pesquisa), solicitava-se a presença de acompanhante. Cada avaliação durava cerca de uma hora e meia.

Após avaliação clínica e psiquiátrica, os pacientes eram submetidos à punção venosa, com técnica asséptica. O material coletado foi levado imediatamente para o laboratório do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM) da UFMG sob a responsabilidade do orientador da pesquisa para o processamento e congelamento em freezer a -80 °C até o momento da análise.

As avaliações neuropsicológicas foram agendadas logo após a avaliação psiquiátrica e realizadas em uma ou duas semanas após o primeiro contato com a equipe. Foram realizadas por psicólogas, sob a supervisão de duas profissionais com formação em Neuropsicologia.

Para o presente estudo, foram selecionadas pacientes e controles que se enquadravam em critérios de inclusão e não preenchiam quaisquer critérios de exclusão descritos acima.

As idosas que concordaram em participar como controles foram submetidas a uma triagem para transtornos depressivos ou outros transtornos psiquiátricos, utilizando-se o MINI-Plus. Confirmando-se a ausência de transtornos psiquiátricos, essas idosas foram submetidas à avaliação neuropsicológica, que era agendada em até duas semanas. A coleta de material biológico ocorria, também, nesse mesmo período.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva de variáveis categóricas, as frequências e as proporções foram calculadas e apresentadas. Para a comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos de sujeitos (pacientes e controles ou “depressão leve” e “depressão moderada a grave”), utilizou-se o teste de χ^2 de Pearson. Quando o número de casos foi igual ou menor do que cinco ou inferior a 20% do número de indivíduos no grupo, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, assumiu-se distribuição não-paramétrica e, assim, utilizou-se o teste *U* de Mann-Whitney. Os resultados das análises de variáveis contínuas são apresentados como medianas e intervalo interquartil.

Foi realizado, também, o teste de Spearman, a fim de verificar a correlação das dosagens dos marcadores inflamatórios com a pontuação na HAM-D.

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 22.0 e Graphic Prism 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 realizados utilizando o programa Graphic Prism 5.0 para Windows.

5. RESULTADOS

Os resultados são apresentados em duas seções. Na primeira seção, são apresentados os dados referentes à caracterização do grupo de pacientes com TDM e do grupo controle, incluindo dados demográficos, pontuação na HAM-D, presença de comorbidades clínicas e uso de antidepressivos. Também são apresentados comparativamente os resultados das dosagens de marcadores inflamatórios no grupo de pacientes e no grupo controle, além das razões entre as citocinas por IL-10. Ainda na nessa seção, demonstra-se a análise de correlação das dosagens dos marcadores inflamatórios com a gravidade dos sintomas depressivos, considerando-se a pontuação na HAM-D.

Posteriormente, foram estabelecidos dois grupos distintos de pacientes de acordo com os escores na HAM-D. Os pacientes que pontuaram de 07 a 17 pontos, foram classificados no grupo “depressão leve” e aqueles que pontuaram 18 ou mais, “depressão moderada a grave”. Foi realizada uma breve caracterização dessas duas subpopulações de pacientes. Por fim, são apresentadas a comparação das dosagens dos marcadores inflamatórios entre o grupo “depressão leve” e o grupo “depressão moderada a grave”, além da comparação das razões de citocinas entre esses dois grupos.

As razões entre dosagens de citocinas tiveram o intuito de investigar tendências a um estado proinflamatório ou antinflamatório.

5.1 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM PACIENTES E CONTROLES

5.1.1 Caracterização da amostra

As características demográficas, a pontuação na HAM-D e as comorbidades clínicas dos grupos “controles” e “pacientes” estão exibidas na tabela 01 a seguir.

Tabela 01. Dados demográficos e caracterização clínica de idosas com TDM e controles.

	Controles (n = 19)	TDM (n = 25)	Valor de p
Idade em anos – Mediana (P25-P75)	65 (62 – 76)	71 (65 – 78)	0,122 [†]
Escolaridade em anos – Mediana (P25-P75)	11 (6 – 16)	4 (2,5 – 6,0)	< 0,001 [†]
HAM-D – Mediana (P25-P75)	1 (0 – 2)	20 (14 – 23)	< 0,001 [†]
Comorbidades Clínicas (frequência)			
HAS	11/19 (57,9%)	17/25 (68%)	0,335 ^{††}
DM2	2/19 (10,5%)	10/25 (40%)	0,037 ^{††}
Dislipidemia	7/19 (36,8%)	13/25 (52%)	0,232 ^{††}
História de AVE	0/19	2/25 (8%)	0,495 ^{††}
História de IAM	0/19	2/25 (8%)	0,498 ^{††}
Hipotireoidismo	3/19 (15,8%)	5/25 (20%)	1,00 ^{††}

Abreviações: AVE: acidente vascular encefálico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAM-D: Escala de Hamilton para Depressão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; TDM: transtorno depressivo maior; n: número; [†] teste não-paramétrico: Mann-Whitney; ^{††} teste exato de Fisher.

Como mostrado na tabela 01, a população estudada apresenta mediana de idade de 68 anos (controles) e 71 anos (pacientes). Não há diferença estatisticamente significativa de idade entre os grupos. A escolaridade (em anos de estudo) difere entre os grupos ($p < 0,001$), sendo que controles apresentam mediana de 11 anos de estudo e pacientes, 4 anos. Conforme esperado, a pontuação na HAM-D difere entre pacientes idosas com TDM e controles ($p < 0,001$).

Como podemos observar, as comorbidades clínicas investigadas nos sujeitos desse estudo foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM2, dislipidemia, obesidade, história de acidente vascular encefálico (AVE) e história de infarto agudo do miocárdio (IAM). Pacientes idosas com TDM apresentam maior frequência de DM2 do que controles ($p = 0,037$). Com relação às demais comorbidades, não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não há história de AVE ou IAM entre os controles.

Com relação ao uso de antidepressivos, dez pacientes já estavam fazendo uso desses fármacos no momento da avaliação inicial e coleta de material biológico. Isso representa 40% do total das pacientes. Entres as dez pacientes que estavam fazendo uso de antidepressivos, três usavam fármacos da classe dos antidepressivos tricíclicos e sete usavam fármacos da classe dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina.

5.1.2 Avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios

A avaliação plasmática dos marcadores inflamatórios da amostra é apresentada na tabela 02 sob a forma de mediana e intervalo interquartil, além da comparação estatística entre os valores de pacientes e controles.

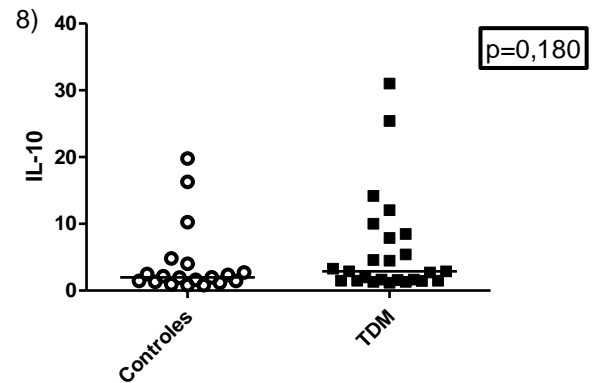
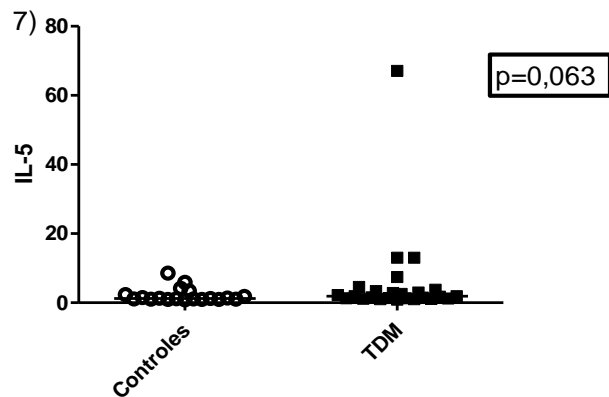
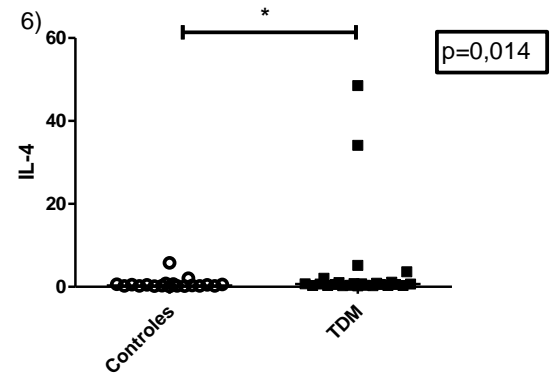
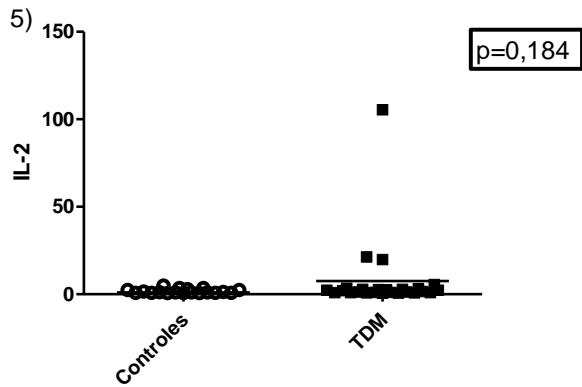
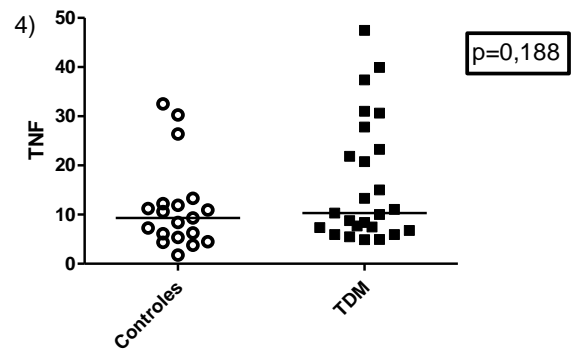
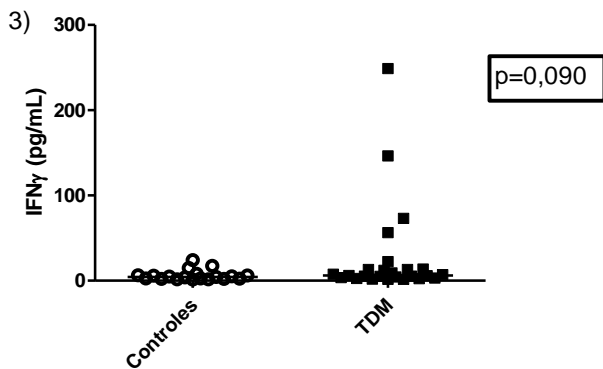
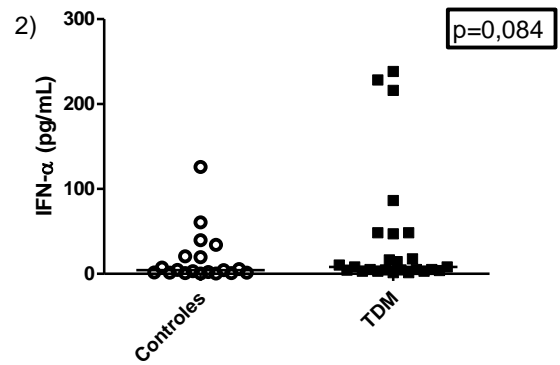
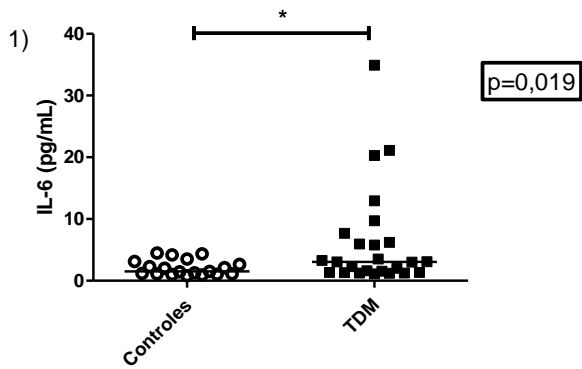
Tabela 02. Níveis de marcadores inflamatórios em idosas com TDM e controles.

Marcadores inflamatórios (pg/mL)	Controles (n=19)	TDM (n=25)	Valor de p†
IL-6 Mediana (P25-P75)	1,52 (1,12 – 3,12)	3,04 (1,35 – 6,94)	0,019
IFN- α Mediana (P25-P75)	4,27 (1,25 – 20,57)	8,15 (4,03 – 47,78)	0,084
IFN- γ Mediana (P25-P75)	4,27 (2,11 – 6,29)	6,10 (3,36 – 13,35)	0,090
TNF Mediana (P25-P75)	9,30 (5,34 – 12,24)	10,30(7,05 – 25,55)	0,188
IL-2 Mediana (P25-P75)	1,10 (0,83 – 2,44)	2,01 (0,99 – 3,03)	0,184
IL-4 Mediana (P25-P75)	0,34 (0,20 – 0,65)	0,68 (0,34 – 1,05)	0,014
IL-5 Mediana (P25-P75)	1,25 (1,01 – 2,35)	1,88 (1,26 – 3,58)	0,063
IL-10 Mediana (P25-P75)	1,99 (1,31 – 4,00)	2,86 (1,48 – 8,18)	0,180

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; P25-P75: intervalo interquartil 25%-75%; † teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Os gráficos de 1 a 8 demonstram os valores comparativos de idosas com TDM e controles para cada um dos marcadores inflamatórios.

Gráficos de 1 a 8. Comparação dos níveis de marcadores inflamatórios de idosas com TDM e controles.



Abreviações TDM: transtorno depressivo maior; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral.

Pacientes idosas com transtorno depressivo maior, em comparação com controles, apresentaram aumentos nos níveis de IL-6 ($p = 0,019$) (tabela 02, gráfico 1) e IL-4 ($p = 0,014$) (tabela 02, gráfico 6). Pacientes idosas com transtorno depressivo maior apresentaram uma tendência a maior elevação nos níveis de IL-5 em relação a controles ($p = 0,063$) (tabela 02, gráfico 7).

Para avaliar uma tendência em relação a um estado pró-inflamatório ou anti-inflamatório, comparamos as razões dos valores plasmáticos de IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 por IL-10. A tabela 03 mostra os valores destas análises.

Tabela 03. Razões de marcadores pró-inflamatórias por IL-10 em idosas com TDM e controles.

Razões - Medianas	Controles (n=19)	TDM (n=25)	Valor de p [†]
IL-6/IL-10	0,73	0,75	0,705
IFN- α /IL-10	1,73	3,13	0,201
IFN- γ /IL-10	1,63	2,41	0,193
TNF/IL-10	3,95	3,58	0,776
IL-2/IL-10	0,52	0,56	0,705
IL-4/IL-10	0,13	0,23	0,181
IL-5/IL-10	0,62	0,76	0,670

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; [†] teste não-paramétrico: Mann-Whitney

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as razões dos marcadores avaliados quando comparado o grupo de pacientes com relação ao grupo controle.

Comparamos, também, as razões dos marcadores envolvidos com a resposta Th1 (IL-6, TNF e IFN) por IL-4, com o objetivo de investigar se haveria diferenças entre os grupos no que diz respeito a preponderância de uma resposta Th1 em relação a uma resposta Th2. A tabela 04 traz os resultados dessa investigação.

Tabela 04. Razões dos marcadores de resposta Th1 por IL-4 em idosas com TDM e controles.

Razões – Medianas	Controles (n=19)	TDM (n=25)	Valor de p†
IL-6/IL-4	5,41	4,69	0,463
TNF /IL-4	24,88	20,51	0,209
IFN- γ /IL-4	10,55	7,52	0,507

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; Th1: T helper 1; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; † teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Como observado na tabela 04, pacientes com TDM não diferiram de controles em relação às razões de resposta Th1 *versus* Th2. Há uma provável manutenção do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 tanto no grupo de pacientes idosas com TDM quanto no grupo controle, apesar de haver um aumento absoluto nos valores de citocinas nas pacientes idosas com TDM em comparação aos controles.

Investigamos, ainda, a correlação entre a gravidade dos sintomas (considerando-se a pontuação na HAM-D) no grupo de pacientes e os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, como demonstrado na tabela 05.

Tabela 05. Correlação entre níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios em idosas com TDM e escores na HAM-D.

Marcadores inflamatórios	Coefficiente de correlação (rho)	Valor de p†
IL-6	0,196	0,174
IFN- α	-0,106	0,307
IFN- γ	0,241	0,123
TNF	0,531	0,003
IL-2	0,366	0,036
IL-4	0,335	0,051
IL-5	0,448	0,012
IL-10	0,435	0,015

Abreviações: IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; TDM: transtorno depressivo maior; HAM-D: Escala de Hamilton para Depressão; † teste não paramétrico: Spearman

Demonstrou-se uma correlação positiva entre os níveis séricos de TNF (rho = 0,531; p = 0,003), IL-2 (rho = 0,366; p = 0,036), IL-5 (rho = 0,448; p = 0,012) e IL-10 (rho = 0,435; p = 0,015) e a pontuação na HAM-D, ou seja, quanto maior a gravidade dos sintomas depressivos entre as pacientes, maior é o nível plasmático dos marcadores inflamatórios. Observamos, também, uma tendência à mesma correlação positiva entre a pontuação na HAM-D e os níveis de IL-4 (rho = 0,335; p = 0,051).

5.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM SUBGRUPOS DE PACIENTES ESTRATIFICADAS SEGUNDO A GRAVIDADE DOS SINTOMAS

5.2.1 Caracterização da amostra

Diante de resultados apresentados na seção anterior, as pacientes foram estratificadas em dois subgrupos: pacientes com depressão leve e pacientes com depressão moderada a grave. Comparamos esses dois subgrupos quanto a idade, escolaridade, comorbidades clínicas e uso de antidepressivos.

As comorbidades clínicas investigadas foram HAS, DM2, dislipidemia, história de AVE e história de IAM.

Tabela 06. Dados demográficos e caracterização clínica de idosas com TDM leve e TDM moderado a grave.

	TDM leve (n=11)	TDM mod-grave (n=14)	Valor de p
Idade em anos – Mediana (P25-P75)	79 (72 – 80)	67,5 (64 - 72,25)	0,002†
Escolaridade em anos – Mediana (P25-P75)	4 (2 -7)	4 (2,75 – 5,75)	0,712†
Comorbidades clínicas (frequência)			
HAS	8/11 (72,7%)	9/14 (64,3%)	1,000††
DM2	4/11 (36,4%)	6/14 (42,8%)	0,680††
Dislipidemia	4/11 (36,4%)	9/14 (64,3%)	0,100††
História de AVE	1/11 (9,1%)	1/14 (7,1%)	1,000††
História de IAM	1/11 (9,1%)	1/14 (7,1%)	1,000††
Hipotireoidismo	3/11 (27,3%)	2/14 (14,3%)	0,603††
Antidepressivo (por classe)			
ISRS	4/11 (36,4%)	3/14 (21,4%)	0,656††
ADT	1/11 (9,1%)	2/14 (14,3%)	1,000††

Abreviações: ADT: antidepressivo tricíclico; AVE: acidente vascular encefálico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAM-D: Escala de Hamilton para Depressão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; TDM: transtorno depressivo maior; n: número; mod-grav: moderado a grave; † teste não-paramétrico: Mann-Whitney; †† teste exato de Fisher.

Na tabela 06, observamos que os dois subgrupos de pacientes diferem quanto a idade ($p = 0,002$). O grupo de pacientes com sintomatologia moderada a grave é mais “jovem” (mediana de idade igual a 67,5 anos) quando comparado ao subgrupo de pacientes com depressão leve (mediana de idade igual a 79 anos), $p = 0,002$. Não há diferença na escolaridade entre pacientes com TDM leve e pacientes com TDM moderado a grave ($p = 0,712$). Observamos, ainda, que não há diferença

estatisticamente significativa entre os subgrupos de pacientes no que diz respeito à frequência de cada uma das comorbidades clínicas estudadas.

Com relação ao uso de antidepressivos, observamos que das 11 (36,4%) pacientes com TDM leve, cinco estavam em uso de algum antidepressivo e que, entre as 14 pacientes com TDM moderado a grave, cinco (21,4%) estavam em uso de algum antidepressivo. Não há diferença estatisticamente significativa com relação ao número de pacientes em tratamento entre esses subgrupos ($p = 0,697$). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos, quando comparamos o uso de antidepressivos por classes. Entre as 11 pacientes com TDM leve, quatro estavam em uso de algum fármaco da classe dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina; enquanto, entre as 14 pacientes com TDM moderado a grave, três estavam em uso de algum fármaco dessa classe ($p = 0,656$). Entre as pacientes com TDM leve, uma estava em uso de um antidepressivo tricíclico; enquanto entre aquelas com TDM moderado a grave, duas estavam em uso de um antidepressivo tricíclico ($p = 1,00$).

5.2.2 Avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios

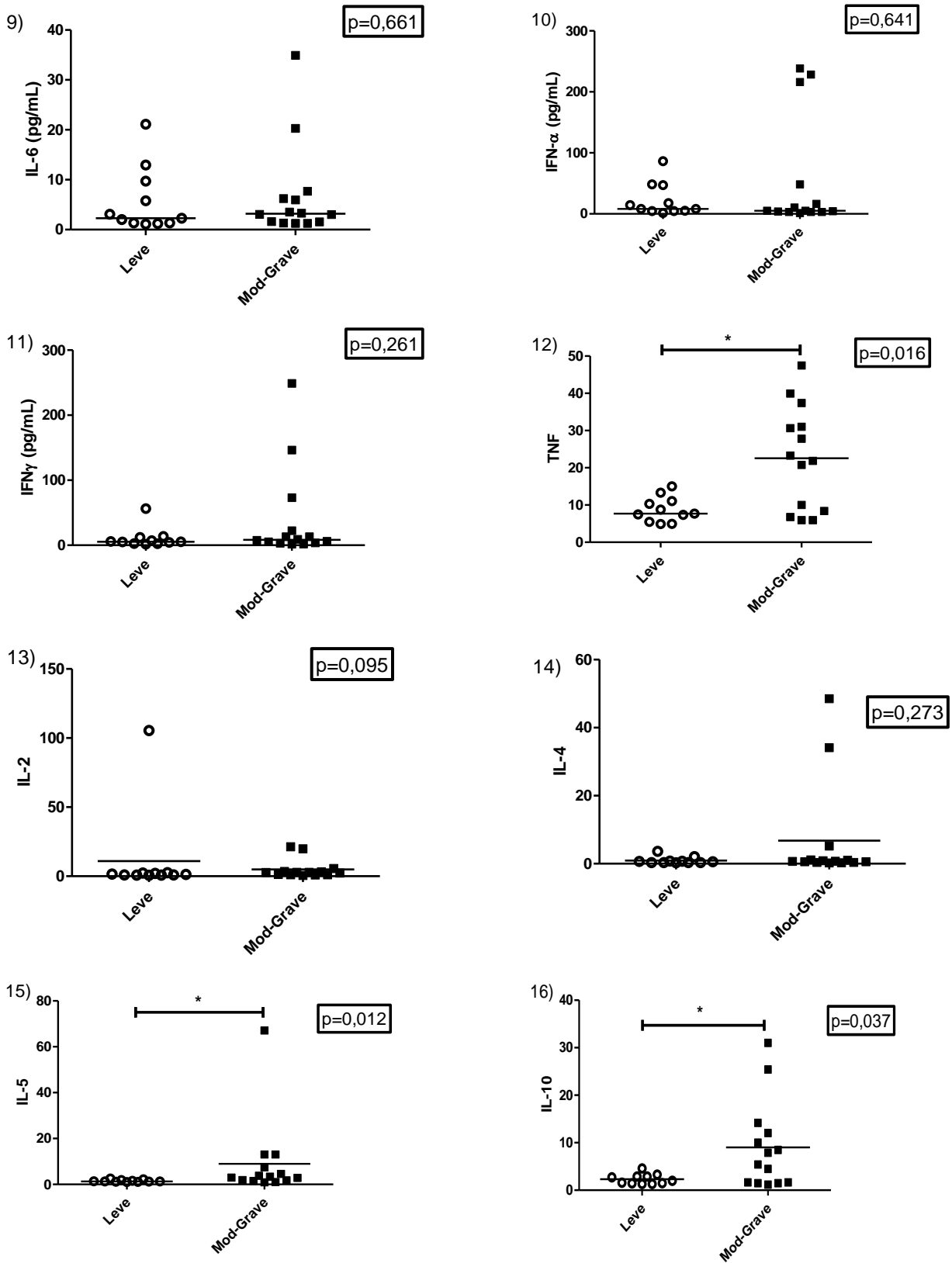
A tabela 07 e os gráficos de 9 a 16 mostram os resultados dos marcadores inflamatórios no subgrupo de idosas com TDM leve e no subgrupo de idosas com TDM moderada a grave.

Tabela 07. Níveis de marcadores inflamatórios em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave.

Marcadores inflamatórios (pg/mL)	TDM leve (n=11)	TDM mod-grave (n=14)	Valor de p^{\dagger}
IL-6 Mediana (P25-P75)	2,28 (1,35 – 9,72)	3,17 (1,50 – 6,58)	0,661
IFN- α Mediana (P25-P75)	8,15 (4,7 – 47,18)	5,2 (3,17 – 90,34)	0,641
IFN- γ Mediana (P25-P75)	5,34 (2,56 – 12,24)	8,45 (3,49 – 35,10)	0,250
TNF Mediana (P25-P75)	7,69 (5,48 – 11,08)	22,57 (7,98 – 32,50)	0,016
IL-2 Mediana (P25-P75)	1,35 (0,87 – 2,32)	2,73 (1,05 – 4,00)	0,095
IL-4 Mediana (P25-P75)	0,55 (0,31 -0,78)	0,7 (0,37 – 2,12)	0,273
IL-5 Mediana (P25-P75)	1,28 (1,17 – 1,88)	3,19 (1,69 – 8,84)	0,012
IL-10 Mediana (P25-P75)	1,99 (1,44 – 2,87)	6,63 (1,61 – 12,59)	0,037

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; mod-grave: moderado a grave; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; P25-P75: intervalo interquartil 25%-75%; \dagger teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Gráficos 9 a 16. Comparação dos níveis de marcadores inflamatórios de idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave.



Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; mod-grave: moderado a grave; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral

Como demonstrado na tabela 07 e nos gráficos de 10 a 18, foram analisadas comparativamente os níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios nos pacientes com TDM leve e de pacientes com TDM moderado a grave. Pacientes idosas com TDM moderado a grave, em comparação com pacientes com idosas com TDM leve, apresentaram níveis aumentados de TNF ($p = 0,016$) (tabela 07, gráfico 12), IL-5 ($p = 0,012$) (tabela 07, gráfico 15), IL-10 ($p = 0,037$) e (tabela 07, gráfico 16).

Foi realizada avaliação das diferenças entre as razões dos marcadores inflamatórios pró e anti-inflamatórias entre os dois subgrupos de pacientes. Os resultados são apresentados na tabela 08.

Tabela 08. Razões de marcadores pró-inflamatórias por IL-10 em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave.

Razões - Medianas	TDM leve (n=11)	TDM mod-grave (n=14)	Valor de p†
IL-6/IL-10	0,91	0,71	0,080
IFN- α /IL-10	5,60	3,00	0,324
IFN- γ /IL-10	2,66	2,25	0,702
TNF/IL-10	3,70	2,93	0,412
IL-2/IL-10	0,55	0,58	0,396
IL-4/IL-10	0,25	0,17	0,311
IL-5/IL-10	0,78	0,69	1,000

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; mod-grave: moderado a grave; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; † teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as razões dos marcadores pró e anti-inflamatórias quando comparamos o subgrupo das pacientes com TDM leve com o subgrupo das pacientes com TDM moderado a grave.

Também não houve desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 em pacientes com TDM leve e em pacientes com TDM moderado a grave, como mostra a tabela 09.

Tabela 09. Razões de marcadores de resposta Th1 por IL-4 em idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave.

Razões - Medianas	TDM leve (n=11)	TDM mod-grave (n=14)	Valor de p†
IL-6/IL-4	5,6	3,89	0,298
TNF/IL-4	15,93	25,94	0,324
IFN- γ /IL-4	7,76	6,58	0,702

Abreviações: TDM: transtorno depressivo maior; mod-grav: moderado a grave; IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; n: número; † teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

6. DISCUSSÃO

Pacientes idosas com TDM apresentam aumento das concentrações plasmáticas de IL-6 ($p=0,019$) e IL-4 ($p=0,014$) em comparação com controles pareadas para idade e sexo. Há um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória ou Th1 e Th2 de idosas com TDM comparadas com controles. Demostramos uma correlação positiva entre gravidade de sintomas depressivos e níveis plasmáticos de TNF ($\rho = 0,531$; $p = 0,003$), IL-2 ($\rho = 0,366$; $p = 0,036$), IL-5 ($\rho = 0,448$; $p = 0,012$) e IL-10 ($\rho = 0,435$; $p = 0,015$). Pacientes com TDM e sintomas “moderados a graves” apresentam aumento nas concentrações plasmáticas de TNF ($p = 0,016$), IL-5 ($p = 0,012$) e IL-10 ($p = 0,037$) em comparação com pacientes TDM e sintomas “leves”. Há um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória ou Th1 e Th2 nestes dois grupos.

A amostra de controles apresentou como características ser uma população do sexo feminino, com mediana de idade igual a 65 anos e alto nível de escolaridade (mediana igual a 11 anos). Neste estudo, foram incluídas apenas pacientes do sexo feminino, com o intuito de minimizar a heterogeneidade da amostra. Além disto ressaltamos que a proporção de pacientes do sexo feminino atendidas no ambulatório era significativamente maior do que a de pacientes do sexo masculino, conferindo boa fidedignidade aos dados da população assistida em nosso ambulatório.

Os controles não evidenciavam quadros psiquiátricos ou demenciais em sua história de vida ou na entrada ao estudo, com exceção de dependência de tabaco. A mediana de pontuação na HAM-D igual a um ponto. Nenhum controle apresentou pontuação na HAM-D superior a seis pontos (o que poderia sugerir um possível quadro depressivo). Controles não apresentavam história atual ou prévia de uso de antidepressivos, hipnóticos sedativos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, estabilizadores de humor ou antipsicóticos. Nas quatro semanas anteriores à entrada no estudo, não apresentaram quaisquer doenças infecciosas, uso de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticóides. Portanto, ressaltamos que, na execução do estudo, o grupo controle foi cuidadosamente selecionado.

As pacientes idosas com TDM apresentaram mediana de idade 71 anos. As pacientes apresentaram baixo grau de escolaridade, sendo a mediana de 4 anos de escolaridade. A diferença de escolaridade entre pacientes e controles foi

estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e pode remeter à forma como foi realizada a seleção de pacientes e controles. As pacientes foram selecionadas a partir de uma amostra de pacientes de um ambulatório de serviço terciário do Sistema Único de Saúde (SUS). Os controles, por sua vez, eram membros da associação de funcionários aposentados do HC e familiares de colaboradores do LINC. Esse recrutamento selecionou um grupo de idosas com mais anos de escolaridade. A escolaridade é um fator que interfere diretamente no perfil cognitivo dos indivíduos (De Paula *et al.*, 2013a), sendo uma variável que deve ser controlada em estudos que avaliam o estado cognitivo de pacientes idosos. A investigação de alterações cognitivas foi utilizada apenas como para fins de inclusão ou exclusão, mas não é o objetivo do presente estudo. Desse modo, acreditamos que a escolaridade não representou um fator que interferiu diretamente nas análises relacionadas aos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, principal objetivo desse estudo.

As pacientes apresentavam mediana de pontuação na HAM-D igual a 20. Como era esperado, esse valor é estatisticamente diferente da pontuação de controles. Na prática, aceita-se que escores iguais ou maiores que 25 identifiquem pacientes gravemente deprimidos, escores entre 17 e 24 pontos refiram-se a graus moderados e escores entre 7 e 17 pontos refiram-se a graus leves de depressão (Del Porto, 1989). Assim, a mediana encontrada entre as pacientes estudadas reflete uma amostra que apresenta, majoritariamente, sintomas moderados. Quando essa amostra foi estratificada em dois subgrupos, considerando-se a gravidade dos sintomas, observamos 11 pacientes com TDM leve e 14 pacientes com TDM moderado a grave. Esse segundo grupo de pacientes representa, aproximadamente, 56% do total de 25 pacientes. Esses dados nos permitem supor que exista uma concordância com a gravidade dos sintomas observados em estudo de base populacional realizado por Coelho e colaboradores (2013). Nesse estudo, aproximadamente 20% dos idosos avaliados apresentavam sintomatologia depressiva grave o que corresponde a 57% dos idosos que apresentaram um quadro depressivo. O instrumento de avaliação utilizado no estudo de Coelho e colaboradores foi a *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), utilizada para rastrear sintomas depressivos na população geral (Silveira e Jorge, 2000), enquanto o instrumento utilizado neste estudo foi a HAM-D, utilizada para avaliar amostras clínicas. Visto que a CES-D não se restringe exclusivamente a sintomas depressivos, seus resultados não podem ser simplesmente interpretados como indicativos de presença ou ausência de transtorno depressivo. Na realidade, a CES-D mede estados de

“desvalorização” e escores elevados indicam a existência de uma situação de desconforto emocional (Silveira e Jorge, 2000).

A associação entre depressão e inflamação é mais comumente observada no envelhecimento e em pacientes que apresentam comorbidades clínicas, como doença coronariana, obesidade e DM2 (Dantzer et al., 2011). No presente estudo, 68% das pacientes apresentaram HAS, 52% apresentaram dislipidemia, 40% apresentaram DM2, 20% apresentaram hipotireoidismo, 8% apresentaram história pregressa de AVE e 8% apresentaram história pregressa de IAM. Entre as controles, 57,9% apresentaram HAS, 36,8% apresentaram dislipidemia, 10,5% apresentaram DM2 e 15,8% apresentaram hipotireoidismo. Não houve história de AVE ou IAM entre as controles. Ressaltamos que, de uma forma geral, os dados da nossa população referentes a comorbidades clínicas como HAS, dislipidemia, DM2, hipotireoidismo, história pregressa de AVE e história pregressa de IAM estão em consonância com a da população de idosos no Brasil, que apresenta prevalências aproximadas de 56%, 33%, 15%, 14%, 3% e 10%, respectivamente. (Pimenta *et al.*, 2015; E Silva *et al.*, 2014; Scherer *et al.*, 2013; Barros *et al.*, 2011; Pilger *et al.*, 2011; Leite-Cavalcanti *et al.*, 2009). Apesar das frequências de todas as comorbidades avaliadas serem superiores em pacientes comparadas às frequências em controles, essa diferença mostrou-se estatisticamente significativas apenas para DM2. A associação entre TDM e DM2 vem sendo consistentemente demonstrada na literatura, sendo que metanálises já apontaram a depressão como fator de risco para diabetes (Vancampfort *et al.*, 2015; Rotella e Mannucci, 2013), assim como diabetes como fator de risco para depressão (Hasan *et al.*, 2015).

Em relação aos níveis plasmáticos de IL-6, demonstramos aumento em idosas com TDM comparadas a controles pareadas para idade e sexo ($p = 0,019$). Naismith e colaboradores (2012) revisaram o tema e encontraram quatro estudos que demonstraram elevação de IL-6 em idosos deprimidos e a mesma quantidade de estudos que não encontraram diferença estatisticamente significativa. Kern e colaboradores (2014) encontraram aumento dos níveis de IL-6 no líquido de mulheres idosas deprimidas em comparação com controles, enquanto Zalli e colaboradores (2015) demonstraram que níveis aumentados de IL-6 estão associados a persistência de sintomas depressivos e a predisposição a sintomas depressivos em idosos. Por outro lado, Vogelzangs e colaboradores (2014), demonstraram que os níveis dessa citocina estavam reduzidos em idosos deprimidos comparados a controles. Esse autor especula que a hiperatividade do sistema imunológico observada em idosos deprimidos poderia evoluir para uma

“exaustão biológica”, justificando o decréscimo nos níveis de alguns parâmetros com a evolução da doença. Esses achados revelam a dificuldade na compreensão do exato papel de IL-6 na fisiopatologia do transtorno depressivo maior (Young et al., 2014). É importante esclarecer que IL-6 tem efeito pleiotrópico (Slavich e Irwin, 2014).

Há, também, um aumento nos níveis plasmáticos de IL-4 de idosas com TDM em comparação com controles pareadas para idade e sexo ($p = 0,014$). Não foram encontrados estudos prévios avaliando níveis de IL-4 em população idosa deprimida em comparação com controles. Duas metanálises (Dowlati *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2011) compararam níveis de IL-4 entre sujeitos com diagnóstico de TDM e controles, em uma população adulta, e não encontraram diferença estatisticamente significativa. Uma metanálise mais recente (Jiang *et al.*, 2014) demonstrou níveis aumentados de IL-4 ($p = 0,001$) em pacientes com depressão comparados com controles saudáveis. Mais estudos são necessários para explorar esses achados e suas futuras implicações em diagnóstico e tratamento de quadros depressivos em populações com características específicas como idosos.

A resposta Th2, que inclui IL-4 e IL-5, contrapõe a ação mediada pela resposta Th1. Basicamente, o cenário ideal é aquele em que as respostas Th1 e Th2 estão balanceadas, variando no sentido de responder da forma mais bem adaptada aos desafios impostos ao sistema imune em cada situação (Furtado et al., 2015). Alguns pesquisadores demonstraram razões de citocinas Th1/Th2 aumentadas em pacientes com TDM em comparação com controles (Myint *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2010), enquanto outros pesquisadores encontraram níveis aumentados de citocinas Th2 e reduzidos de citocinas Th1 em pacientes com TDM, quando comparados a controles (Pávon et al., 2006). Huang e Lee (2007) não encontraram diferenças nos níveis séricos de Th1 e Th2 entre pacientes adultos com TDM e controles saudáveis. Em nossa amostra, também, há um equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. Uma possível explicação para esse achado é que o longo tempo de TDM nos idosos possa levar ao restabelecimento do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. Além disso, é preciso considerar que idosos apresentam inúmeras comorbidades que estão associadas, de formas diferentes, a processos inflamatórios e respostas Th1 e Th2 variadas. Dado que, em nossa população, pacientes e controles apresentaram pareamento para comorbidades clínicas, com exceção de DM2, é possível supor que o TDM não foi condição suficiente para alterar o balanço Th1 vs Th2.

Alguns estudos demonstraram redução dos níveis de citocinas anti-inflamatórias concomitante ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no TDM (Sutcgil *et al.*, 2007; Myint *et al.*, 2005); enquanto outros autores demonstraram aumento (Pávon *et al.*, 2006) ou ausência ahde alteração (Natelson *et al.*, 1999) dos níveis de citocinas anti-inflamatórias no TDM. Não observamos diferenças entre citocinas pró e anti-inflamatórias entre idosas com TDM em comparação com controles. Assim como o que foi discutido a respeito do balanço de respostas Th1 e Th2, consideramos a hipótese de que idosos apresentem maior tempo de doença e que o estágio final de um processo inflamatório crônico associado ao TDM seja o estabelecimento de um equilíbrio pró e anti-inflamatório.

Há uma correlação positiva entre a gravidade de sintomas depressivos e níveis plasmáticos de TNF ($\rho = 0,531$; $p = 0,003$), IL-2 ($\rho = 0,366$; $p = 0,036$), IL-5 ($\rho = 0,448$; $p = 0,012$) e IL-10 ($\rho = 0,435$; $p = 0,015$). Essa correlação corrobora as diferenças observadas de níveis de marcadores inflamatórios entre pacientes idosas com TDM e controles. Um estado inflamatório exacerbado em um subgrupo de idosas deprimidas pode ser um dos mecanismos subjacentes em quadros depressivos mais graves ou, ainda, os quadros depressivos graves (independentemente de sua etiologia) podem desencadear um processo inflamatório mais exacerbado. No primeiro caso, o processo inflamatório teria uma relação causal com o quadro depressivo e, no segundo caso, seria uma consequência e, mais propriamente, um marcador de gravidade do quadro depressivo. De qualquer forma, inicialmente, é importante que novos estudos sejam realizados com populações distintas e homogêneas, a fim de possibilitar a generalização e fidedignidade desses dados.

Considerando-se a correlação positiva entre gravidade de sintomas depressivos e os níveis plasmáticos de TNF, IL-2, IL-5 e IL-10, estratificamos os pacientes em dois grupos: idosas com TDM leve e idosas com TDM moderado a grave. Esses subgrupos de pacientes não diferiram entre si quanto às comorbidades clínicas avaliadas ou quanto à escolaridade. Nos dois subgrupos, foram incluídos pacientes em uso de antidepressivo no momento da avaliação inicial. Quatro das onze pacientes (36,4%) com TDM leve estavam em uso de ISRS e uma (9,1%) estava em uso de ADT. Três das quatorze pacientes (21,4%) com TDM moderado a grave estavam em uso de ISRS e duas (14,3%) estavam em uso de ADT. Não há diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de pacientes no que diz respeito ao uso de cada uma das classes de antidepressivos. Observa-se diferença ($p = 0,002$) na mediana de idade das pacientes

nos dois subgrupos, sendo a mediana de idade menor entre as pacientes com TDM moderado a grave. Aventa-se a hipótese de que esse grupo de pacientes corresponda a pacientes com história de TDM ao longo da vida, com maior número de episódios e, portanto, com alterações biológicas mais significativas. As pacientes com TDM leve podem corresponder a um grupo de pacientes que apresentaram sintomas depressivos mais tardiamente, com menor recorrência dos sintomas e menos tempo de doença, o que corresponderia a alterações biológicas menos significativas. O desenho do presente estudo não permite verificar essa hipótese, já que não foram analisados dados relativos ao início dos sintomas depressivos e número de episódios ao longo da vida. É possível conjecturar, ainda, que as bases fisiopatológicas desses dois quadros não seriam as mesmas e que o quadro depressivo observado em idosas mais velhas seria subjacente a uma doença neurodegenerativa.

Pacientes com TDM e sintomas moderados a graves apresentaram aumento nas concentrações plasmáticas de TNF ($p = 0,016$), IL-5 ($p = 0,012$) e IL-10 ($p = 0,037$) em comparação com pacientes TDM e sintomas leves. Hiles e colaboradores (2012) chamam a atenção para o fato de que os dados disponíveis sobre IL-10 e TDM apresentam pequeno tamanho de efeito, inviabilizando as análises de subgrupos e meta-regressão. Sugerem que um maior número de estudos com amostras homogêneas é necessário para revelar um padrão mais consistente de alterações. Elomaa e colaboradores (2012) demonstraram que o aumento do nível circulante de IL-5 aumenta a probabilidade de quadro depressivo. Ressaltam a escassez de estudos relacionando essa citocina aos transtornos depressivos. De modo geral, considerando-se os resultados do presente estudo e dados da literatura, aventamos a hipótese de que quanto maior a gravidade de sintomas depressivos, maiores os níveis de marcadores inflamatórios, tanto pró-inflamatórios (TNF e IL-5) quanto anti-inflamatórios (IL-10).

Não há diferença entre os subgrupos de pacientes com TDM (“leve” *versus* “moderado a grave”) no que diz respeito ao equilíbrio de respostas Th1 e Th2, assim como de respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória. Assim como discutido anteriormente, as hipóteses de estágio final de um processo inflamatório crônico e de sobreposição com outras comorbidades (Schmidt *et al.*, 2014) podem explicar esse equilíbrio.

A principal limitação deste estudo é o pequeno número amostral, que pode gerar falha na detecção de associações verdadeiras (erro de tipo 2) em variáveis cujas diferenças entre os grupos são de pequeno efeito ou não estão aparentes na amostra.

7. CONCLUSÕES

- Não houve diferença entre pacientes com TDM e controles quanto a frequência de HAS, dislipidemia, história de AVE e história de IAM. Observamos maior frequência de DM2 em idosos com TDM do que em controles ($p = 0,037$). Pacientes apresentaram menor escolaridade (em anos de estudo) do que controles ($p < 0,001$).
- Pacientes idosos com TDM apresentam aumento das concentrações plasmáticas de IL-6 ($p=0,019$) e IL-4 ($p=0,014$) em comparação com controles. Não há diferença em relação IFN- α , IFN- γ , TNF, IL-2, IL-5 e IL-10. Há um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória e respostas Th1 e Th2.
- Há uma correlação positiva entre gravidade de sintomas depressivos e níveis plasmáticos de TNF ($\rho = 0,531$; $p = 0,003$), IL-2 ($\rho = 0,366$; $p = 0,036$), IL-5 ($\rho = 0,448$; $p = 0,012$) e IL-10 ($\rho = 0,435$; $p = 0,015$).
- Pacientes com TDM e sintomas “moderados a graves” apresentam aumento nas concentrações plasmáticas de TNF ($p = 0,016$), IL-5 ($p = 0,012$) e IL-10 ($p = 0,037$) em comparação com pacientes TDM e sintomas “leves”. Há um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória e respostas Th1 e Th2 nesses dois grupos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADER R, editor. **Psychoneuroimmunology**, 4th ed. Elsevier Academic Press; 2007.
2. ABOU-SALEH MT, KATONA CLE, KUMAR A. **Principles and Practice of Geriatric Psychiatry**, 3rd ed., A John Wiley and Sons, Ltd., Publication; 2011.
3. AMORIM P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr.** 2000; 22(3):106-15.
4. APA - American Psychiatric Association. **Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-V**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
5. BARROS MB, FRANCISCO PM, ZANCHETTA LM, CÉSAR CL. Trends in social and demographic inequalities in the prevalence of chronic diseases in Brazil. PNAD: 2003- 2008]. **Cien Saude Colet.** 2011 Sep;16(9):3755-68.
6. BAUER ME, JECKEL CM, LUZ C. The role of stress factors during aging of the immune system. **Ann N Y Acad Sci.** 2009 Feb;1153:139-52.
7. BAUER ME, WIECK A, PETERSEN LE, BAPTISTA TS. Neuroendocrine and viral correlates of premature immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci.** 2015 Sep;1351:11-21.
8. BRUCKI, SMD., NITRINI, R, CARAMELLI, P, BERTOLLUCI, PHF., OKAMOTO IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria.** 2003, 61 (3B), 777-781.
9. CAPURON L, RAVAUD A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. **N Engl J Med.** 1999 Apr 29;340(17):1370.
10. CAPURON L, RAVAUD A, DANTZER R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. **J Clin Oncol.** 2000 May;18(10):2143-51.
11. CAPURON L, RAVAUD A, GUALDE N, BOSMANS E, DANTZER R, MAES M, NEVEU PJ. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. **Psychoneuroendocrinology.** 2001 Nov;26(8):797-808.
12. COELHO CL, CRIPPA JA, SANTOS JL, PINSKY I, ZALESKI M, CAETANO R, LARANJEIRA R. Higher prevalence of major depressive symptoms in Brazilians aged 14 and older. **Rev Bras Psiquiatr.** 2013 Apr-Jun;35(2):142-9.

13. DALGALARRONDO P. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. Porto Alegre. Artmed, 2008.
14. DANTZER R, O'CONNOR JC, LAWSON MA, KELLEY KW. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. **Psychoneuroendocrinology**. 2011 Apr;36(3):426-36.
15. DANTZER R, KELLEY KW. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. **Life Sci**. 1989;44(26):1995-2008
16. DAYNES RA, ARANEO BA, ERSHLER WB, MALONEY C, LI GZ, RYU SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. **J Immunol**. 1993 Jun 15;150(12):5219-30.
17. DE PAULA JJ, SCHLOTTFELDT CG, MOREIRA L, COTTA M, BICALHO MA, ROMANO-SILVA M A, CORRÊA H, MORAES EN, MALLOY-DINIZ LF. Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric population. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 2010, 37(6), 246-250.
18. (a) DE PAULA JJ, BERTOLA L, ÁVILA RT, MOREIRA L, COUTINHO G,... MALLOY-DINIZ L. Clinical applicability and cutoff values for an unstructured neuropsychological assessment protocol for older adults with low formal education. **PLoS ONE**. 2013, 8(9), 1-9.
19. (b) DE PAULA JJ, MOURA S, BOCARDI M, MORAES E, MALLOY-DINIZ LF, HAASE V. Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults*. **Psicologia em Pesquisa**. 2013, 7(1), 89-98.
20. (c) DE PAULA JJ, MIRANDA DM, MORAES EN, MALLOY-DINIZ LF. Mapping the clockworks: what does the Clock Drawing Test assess in normal and pathological aging? **Arq Neuropsiquiatr**. 2013 Oct;71(10):763-8
21. (d) DE PAULA JJ, COSTA MV, BOCARDI MB, CORTEZZI M, MORAES EN, MALLOY-DINIZ LF. The Stick Design Test on the assessment of older adults with low formal education: evidences of construct, criterion-related and ecological validity. **International psychogeriatrics**. 2013, 25(12), 2057-2065.
22. DE PAULA JJ, COSTA MV, ANDRADE GF, ÁVILA RT, MALLOY-DINIZ LF. Validity and reliability of a “simplified” version of the Taylor Complex Figure Test for the assessment of older adults with low formal education. **Dementia & Neuropsychologia**. 2016, 10(1), 52-57.
23. 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

24. (a) DINIZ BS, TEIXEIRA AL, TALIB L, GATTAZ WF, FORLENZA OV. Interleukin-1beta serum levels is increased in antidepressant-free elderly depressed patients. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2010 Feb;18(2):172-6.
25. (b) DINIZ BS, TEIXEIRA AL, TALIB LL, MENDONÇA VA, GATTAZ WF, FORLENZA OV. Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression. **J Psychiatr Res**. 2010 Oct;44(14):917-20 Epub 2010 Mar 25.
26. DISABATO DJ, QUAN N, GODBOUT JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. **J Neurochem**. 2016 Oct;139 Suppl 2:136-153.
27. DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, LIU H, SHAM L, REIM EK, LANCTÔT KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**. 2010 Mar 1;67(5):446-57. Epub 2009 Dec 16.
28. E SILVA SO, CHAN IT, LOBO SANTOS MA, COHEN M, DE LA ROQUE P ARAUJO M, DA SILVA ALMEIDA J, SIMÕES A, GIVIGI HR, VAISMAN M, PAIXÃO CM JR, DE FATIMA DOS S TEIXEIRA P. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment. **Endocrine**. 2014 Sep;47(1):255-65.
29. ELOMAA AP, NISKANEN L, HERZIG KH, VIINAMÄKI H, HINTIKKA J, KOIVUMAA-HONKANEN H, HONKALAMPI K, VALKONEN-KORHONEN M, HARVIMA IT, LEHTO SM. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. **BMC Psychiatry**. 2012 Jan 9;12:2.
30. FINCH CE. Neurons, glia, and plasticity in normal brain aging. **Neurobiol Aging**. 2003 May-Jun;24 Suppl 1:S123-7; discussion S131
31. FRANCESCHI C, CAPRI M, MONTI D, GIUNTA S, OLIVIERI F, SEVINI F, PANOURGIA MP, INVIDIA L, CELANI L, SCURTI M, CEVENINI E, CASTELLANI GC, SALVIOLI S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mech Ageing Dev**. 2007 Jan;128(1):92-105. Epub 2006 Nov 20.
32. FURTADO M, KATZMAN MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. **Psychiatry Res**. 2015 Sep 30;229(1-2):27-36.
33. GOLD PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. **Mol Psychiatry**. 2015 Feb;20(1):32-47.
34. HAAPAKOSKI R, MATHIEU J, EBMEIER KP, ALENIUS H, KIVIMÄKI M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain Behav Immun**. 2015 Oct;49:206-15.
35. HAMILTON M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1960; 23:56-62.
36. HASAN SS, CLAVARINO AM, MAMUN AA, DOI SA, KAIRUZ T. Population impact of depression either as a risk factor or consequence of type 2 diabetes in adults: a meta-analysis of longitudinal studies. **Asian J Psychiatr**. 2013 Dec;6(6):460-72.

37. HASAN SS, MAMUN AA, CLAVARINO AM, KAIRUZ T. Incidence and risk of depression associated with diabetes in adults: evidence from longitudinal studies. **Community Ment Health J.** 2015 Feb;51(2):204-10.
38. HILES SA, BAKER AL, DE MALMANCHE T, ATTIA J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. **Brain Behav Immun.** 2012 Oct;26(7):1180-8.
39. HUANG TL, LEE CT. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. **Psychiatry Clin Neurosci.** 2007 Aug;61(4):415-20.
40. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Síntese de indicadores sociais – Uma análise das condições de vida da população brasileira 2016; Rio de Janeiro: 2016. Disponível em:<<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acessado em outubro 2016
41. JIANG M, QIN P, YANG X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis. **J Affect Disord.** 2014 Sep;166:22-9. Epub 2014 May 10.
42. KERN S, SKOOG I, BÖRJESSON-HANSON A, BLENNOW K, ZETTERBERG H, OSTLING S, KERN J, GUDMUNDSSON P, MARLOW T, ROSENGREN L, WAERN M. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. **Brain Behav Immun.** 2014 Oct;41:55-8. Epub 2014 May 20.
43. KIM YK, NA KS, SHIN KH, JUNG HY, CHOI SH, KIM JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2007 Jun 30;31(5):1044-53. Epub 2007 Mar 13.
44. KIRKWOOD TB, FEDER M, FINCH CE, FRANCESCHI C, GLOBERSON A, KLINGENBERG CP, LAMARCO K, OMHOLT S, WESTENDORP RG. What accounts for the wide variation in life span of genetically identical organisms reared in a constant environment? **Mech Ageing Dev.** 2005 Mar;126(3):439-43.
45. KRISHNADAS R, CAVANAGH J. Depression: an inflammatory illness? **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2012 May;83(5):495-502.
46. LEITE-CAVALCANTI C1, RODRIGUES-GONÇALVES MDA C, RIOS-ASCIUTTI LS, LEITE-CAVALCANTI A. [The prevalence of chronic disease in a group of elderly Brazilian people and their nutritional status]. **Rev Salud Publica (Bogota).** 2009 Dec;11(6):865-77.
47. LEONARD B, MAES M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neurosci Biobehav Rev.** 2012 Feb;36(2):764-85

48. LI Y, XIAO B, QIU W, YANG L, HU B, TIAN X, YANG H Altered expression of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and its 5-HT(1a) receptor in patients with major depression disorder. **J Affect Disord.** 2010 Jul;124(1-2):68-75. doi: 10.1016/j.jad.2009.10.018. Epub 2009 Nov 8.
49. LIU Y, HO RC, MAK A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. **J Affect Disord.** 2012 Aug;139(3):230-9.
50. MACHADO TH, FICHMAN HC, SANTOS EL, CARVALHO VA, FIALHO PP, KOENIG AM, FERNANDES CS, LOURENÇO RA, PARADELA EMP, CARAMELLI P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. **Dementia & Neuropsychologia.** 2009,3 (1), 55-60.
51. MAES M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2011 Apr 29;35(3):664-75. Epub 2010 Jun 20.
52. MALLOY-DINIZ LF, DE PAULA JJ. **FDT – Teste dos Cinco Dígitos.** Editora HOGREFE/CETEPP, 1ª edição, 2015
53. MALLOY-DINIZ LF, LASMAR VAP, GAZINELLI, LSR, FUENTES D, SALGADO JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria.** 2007, 29(4), 324-329.
54. MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA M, CARRASCÓN L, O'BRIEN JT, DÍAZ-GUTIÉRREZ MJ, BERMÚDEZ-AMPUDIA C, SANADA K, ARRASATE M, GONZÁLEZ A. Peripheral Inflammatory Parameters in Late-Life Depression: A Systematic Review. **Int J Mol Sci.** 2016 Dec 2;17(12).
55. MIGUEL E, GENTIL V, GATTAZ WF. Clínica Psiquiátrica – A Visão do Departamento de e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, Editora Manole, 2011..
56. MYINT AM, LEONARD BE, STEINBUSCH HW, KIM YKJ. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. **J Affect Disord.** 2005 Oct;88(2):167-73.
57. MUNHOZ TN, NUNES BP, WEHRMEISTER FC, SANTOS IS, MATIJASEVICH A. A nationwide population-based study of depression in Brazil. **J Affect Disord.** 2016 Mar 1;192:226-33. Epub 2015 Dec 29
58. NAISMITH SL, NORRIE LM, MOWSZOWSKI L, HICKIE IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. **Prog Neurobiol.** 2012 Jul;98(1):99-143. Epub 2012 May 17.
59. NATELSON BH, DENNY T, ZHOU XD, LAMANCA JJ, OTTENWELLER JE, TIERSKY L, DELUCA J, GAUSE WC. Is depression associated with immune activation? **J Affect Disord.** 1999 May;53(2):179-84.

60. PAVÓN L, SANDOVAL-LÓPEZ G, EUGENIA HERNÁNDEZ M, LORÍA F, ESTRADA I, PÉREZ M, MORENO J, AVILA U, LEFF P, ANTÓN B, HEINZE G. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. **J Neuroimmunol.** 2006 Mar;172(1-2):156-65. Epub 2006 Feb 2.
61. PENNINX BW, KRITCHEVSKY SB, YAFFE K, NEWMAN AB, SIMONSICK EM, RUBIN S, FERRUCCI L, HARRIS T, PAHOR M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. **Biol Psychiatry.** 2003 Sep 1;54(5):566-72.
62. PFEFFER RI, KUROSAKI TT, HARRAH CH JR, CHANCE JM, FILOS S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol.** 1982 May;37(3):323-9.
63. PILGER C, MENON MH, MATHIAS TA. Socio-demographic and health characteristics of elderly individuals: support for health services. **Rev Lat Am Enfermagem.** 2011 Sep-Oct;19(5):1230-8.
64. PIMENTA FB, PINHO L, SILVEIRA MF, BOTELHO AC. Factors associated with chronic diseases among the elderly receiving treatment under the Family Health Strategy. **Cien Saude Colet.** 2015 Aug;20(8):2489-98.
65. PORTO, C. S., FICHMAN, H. C., CARAMELLI, P., BAHIA, V. S., NITRINI, R. Brazilian Version of the Mattis Dementia Rating Scale: Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's Disease. **Arquivos de Neuropsiquiatria.** 2003 61(2-B), 339-345.
66. PRECHEL MM, HALBUR L, DEVATA S, VAIDYA AM, YOUNG MR. Increased interleukin-6 production by cerebral cortical tissue of adult versus young mice. **Mech Ageing Dev.** 1996 Dec 20;92(2-3):185-94.
67. RAISON CL, BORISOV AS, BROADWELL SD, CAPURON L, WOOLWINE BJ, JACOBSON IM, NEMEROFF CB, MILLER AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. **J Clin Psychiatry.** 2005 Jan;66(1):41-8.
68. ROTELLA F, MANNUCCI E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. **Clin Psychiatry.** 2013 Jan;74(1):31-7.
69. SADOCK BJ, SADOCK VA, RUIZ P, editors. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences / clinical psychiatry. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business Press; 2015.
70. SALVIOLI S, CAPRI M, VALENSIN S, TIERI P, MONTI D, OTTAVIANI E, FRANCESCHI C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. **Curr Pharm Des.** 2006;12(24):3161-71.
71. SCHERER R, SCHERER F, RUFATTO SC, DAL BOSCO SM. Nutritional status and prevalence of chronic diseases among elderly in the countryside of Rio Grande do Sul state, Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia,** 2013 Dec; 16(4):769-79

72. SCHMIDT FM, LICHTBLAU N, MINKWITZ J, CHITTKA T, THORMANN J, KIRKBY KC, SANDER C, MERGL R, FAßHAUER M, STUMVOLL M, HOLDT LM, TEUPSER D, HEGERL U, HIMMERICH H. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. **J Psychiatr Res.** 2014 Aug;55:29-34. Epub 2014 May 8.
73. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry.** 1998;59 (Suppl 20):22-33;quiz 4-57
74. SILVEIRA DX, JORGE MR. Psychometric Properties of the Epidemiologic Screening Scale for Depression (CES-D) in Clinical and Non-clinical Populations of Adolescents and Young Adults. **Rev Psiquiatr Clin.** 1998;25:251-61.
75. SLAVICH GM, IRWIN MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. **Psychol Bull.** 2014 May;140(3):774-815. Epub 2014 Jan 13.
76. SOCHOCKA M, DINIZ BS, LESZEK J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? **Mol Neurobiol.** 2016 Nov 26. [Epub ahead of print]
77. SUTCIGIL L, OKTENLI C, MUSABAK U, BOZKURT A, CANSEVER A, UZUN O, SANISOGLU SY, YESILOVA Z, OZMENLER N, OZSAHIN A, SENGUL A. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. **Clin Dev Immunol.** 2007;2007:76396.
78. THOMAS AJ, DAVIS S, MORRIS C, JACKSON E, HARRISON R, O'BRIEN JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. **Am J Psychiatry.** 2005 Jan;162(1):175-7.
79. VALKANNOVA V, EBMEIER KP, ALLAN CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **J Affect Disord.** 2013 Sep 25;150(3):736-44. Epub 2013 Jul 17
80. VANCAMPFORT D, MITCHELL AJ, DE HERT M, SIENAERT P, PROBST M, BUYS R, STUBBS B. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. **Depress Anxiety.** 2015 Oct;32(10):763-73. Epub 2015 Jun 26.
81. VOGELZANGS N, COMIJS HC, OUDE VOSHAAR RC, STEK ML, PENNINX BW. Late-life depression symptom profiles are differentially associated with immunometabolic functioning. **Brain Behav Immun.** 2014 Oct;41:109-15. Epub 2014 May 13.
82. WAISMAN A, GINHOUX F, GRETER M, BRUTTGER J. Homeostasis of Microglia in the Adult Brain: Review of Novel Microglia Depletion Systems. **Trends Immunol.** 2015 Oct;36(10):625-36.
83. WANG S, BLAZER DG. Depression and cognition in the elderly. **Annu Rev Clin Psychol.** 2015;11:331-60. Epub 2015 Jan 12

84. WATKINS LR, MAIER SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. **Annu Rev Psychol.** 2000;51:29-57.
85. WEI J, XU H, DAVIES JL, HEMMINGS GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. **Life Sci.** 1992;51(25):1953-6.
86. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Mental health and older adults.** Fact sheet N°404. September 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>, acessado em 28-10-2016.
87. YE SM, JOHNSON RW. Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. **J Neuroimmunol.** 1999 Jan 1;93(1-2):139-48.
88. YE SM, JOHNSON RW. An age-related decline in interleukin-10 may contribute to the increased expression of interleukin-6 in brain of aged mice. **Neuroimmunomodulation.** 2001;9(4):183-92.
89. YOUNG JJ, BRUNO D, POMARA N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. **J Affect Disord.** 2014 Dec;169:15-20. Epub 2014 Jul 30.
90. ZALLI A, JOVANOVA O, HOOGENDIJK WJ, TIEMEIER H, CARVALHO LA. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. **Psychopharmacology (Berl).** 2016 May;233(9):1669-78. Epub 2015 Apr 16.

ANEXOS

A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Depressão geriátrica, sobrecarga alostática e declínio cognitivo: avaliação de marcadores inflamatórios, neurotróficos e de estresse oxidativo em idosos com depressão maior e a associação com comorbidades clínicas e declínio cognitivo.

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 dificuldades de memória e 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 2 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 segredo, 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.

Confirmo 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__ .

Anexo B. 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](#)

v3.0

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: Breno Sattler de Oliveira Diniz
Contato Público: Breno Sattler de Oliveira Diniz
Condições de saúde ou problemas estudados: Depressão maior
Déficits cognitivos
Comprometimento Cognitivo Leve
Demência
Descritores CID - Gerais: Demencia na doença de Alzheimer (G30.-+)
Episodios depressivos
Transtorno cognitivo leve
Descritores CID - Especificos: Demencia na doença de Alzheimer (G30.-+)
Episodios 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).

