

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

BERENICE SCALETZKY KNUTH

**PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO E NÍVEIS SÉRICOS DE IL-6,
EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

PELOTAS

2012

BERENICE SCALETZKY KNUTH

PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO E NÍVEIS SÉRICOS DE IL-6,
EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Comportamento, pela Universidade Católica de Pelotas, sob a orientação do Prof. Dr. Jean Pierre Oses e Manuella Kaster

PELOTAS

2012

PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO E NÍVEIS SÉRICOS DE IL- 6 ,
EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

BANCA EXAMINADORA

Presidente e Orientador Prof. Jean Pierre Oses

1º Examinador Prof. Dra. Gabriele Ghisleni

2º Examinador Prof. Dra. Elizandra Braganhol

Pelotas, 29 de fevereiro de 2012

“Se, a princípio, a ideia não é absurda, então não há esperança para ela.”

Albert Einstein

Dedicatória,

Dedico este trabalho ao meu esposo e companheiro Flávio, meu crítico mais ferrenho, meu maior incentivador, e que sempre me deu força e acreditou que eu iria conseguir atingir o objetivo de realizar este trabalho.

Dedico também aos meus filhos Rodrigo e Felipe que são a minha fonte de energia e persistência, qualidades indispensáveis para atingir este objetivo.

Agradecimentos:

Aos meus maiores incentivadores, meu esposo Flávio e os meus filhos Rodrigo e Felipe que toleraram a minha ausência e não me deixaram esmorecer.

A minha família, principalmente a minha mãe que sempre me apóia nas grandes jornadas. Ao meu pai (in memoriam) que sempre foi meu grande exemplo a seguir, e que sempre incentivou muito a minha formação profissional.

Ao meu orientador Jean Pierre Oses que sempre me apoiou, acreditou e estimulou meu lado pesquisadora.

A minha co-orientadora Manuella Kaster que me ajudou muito e me tranquilizava nas horas necessárias.

Aos meus queridos alunos voluntários do curso de Medicina, Vinícius Radke, Pablo Rocha, Kátia Sulenir e Fabiana Dalsóglia, incansáveis em qualquer hora.

As doutorandas Marta Gazal e Carolina Wiener.

A Dra. Karen Jansen e demais Professores do Programa de Pós e Graduação em Saúde e Comportamento.

A todos os colegas do Programa de Pós e Graduação em Saúde e Comportamento pelo convívio e aprendizado.

A secretária do Programa de Pós e Graduação em Saúde e Comportamento Roberta Canez, sempre com ótimas sugestões.

Aos pacientes que aceitaram em participar do estudo e que, com isso, contribuíram para que pudéssemos chegar aos resultados.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para realização deste estudo.

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

BERENICE SCALETZKY KNUTH

**DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE**

PELOTAS

2011

PROJETO DE PESQUISA

DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Mental e Comportamento, pela Universidade Católica de Pelotas, sob a orientação do Prof. Dr. Jean Pierre Oses e Manuella Kaster

PELOTAS

2011

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	9
1.1 Título	9
1.2 Mestranda	9
1.3 Orientador	9
1.4 Instituição	9
1.5 Curso	9
1.6 Linha de Pesquisa	9
1.7 Data	9
2 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA	10
2.1 Introdução	10
2.2 Objetivos	11
2.2.1 Geral	11
2.2.2 Específicos	11
2.3 Hipóteses	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Delimitação do Tema	12
3.2 Estratégias de busca	13
3.3 Quadros de Revisão de Literatura	15
4 MÉTODOS	18
4.1 Delineamento	18
4.2 Tamanho Amostral	18
4.3 Instrumentos e variáveis	19
4.4 Definições das Variáveis	19
4.5 Estudo-Piloto	19
4.6 Logística	20
4.7 Controle de Qualidade	20
4.8 Processamento e Análise dos Dados	20
4.9 Divulgação dos Resultados	20
4.10 Considerações Éticas	21
4.11 Cronograma	21
4.12 Orçamento	21

REFERÊNCIAS	22
ANEXOS	24
Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Ingresso na Pesquisa	25
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para coleta de material biológico	26
Anexo C – Inventário de Depressão de Beck (BDI)	28
Anexo D – Questionário sociodemográfico	31

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título

Avaliação da prevalência de depressão nos pacientes com Insuficiência renal crônica, em hemodiálise

1.2 Mestranda

Berenice Scaletzky Knuth

1.3 Orientador

Prof. Dr. Jean Pierre Oses

Profª Drª Manuella Pinto Kaster

1.4 Instituição

Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso

Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de Pesquisa

Doenças neuropsiquiátricas e marcadores cerebrais

1.7 Data

Agosto de 2011

2 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA

2.1 Introdução

A insuficiência renal crônica (IRC) é definida como a perda progressiva e irreversível da função renal. Em sua fase mais avançada, (chamada de fase terminal da insuficiência renal crônica) na qual os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno, é necessário realizar a substituição da função renal. Tal procedimento pode ser realizado através de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal⁸. Atualmente, no Brasil, mais de 70.000 pacientes são dependentes de terapia renal substitutiva, com gasto anual de cerca de R\$ 2,0 bilhões. Com base no grande número de grupos de risco, a previsão é que esse número possa duplicar nos próximos 5 anos, ultrapassando os 125 mil casos em 2010¹⁶. As causas mais comuns de IRC são: diabetes (42,9%), hipertensão, doença de grandes vasos (26,4%), glomerulonefrite (9,9%) entre outras causas⁵.

Alexander Almeida e Alexandrina Meleiro, em 2000, descreveram que a depressão maior, apesar de provavelmente ser a desordem psiquiátrica mais comum nos pacientes com IRC, permanece largamente subdiagnosticada. Existem evidências de que a depressão diminui a aderência ao tratamento da IRC e influencia negativamente a qualidade de vida. Diante disto, revela-se um fator importante de risco para mortalidade cardiovascular, e aumenta em até 15 vezes a taxa de suicídio, podendo ser um preditor independente de menor sobrevivência¹.

Estudos de revisão da literatura citam que a prevalência de depressão em pacientes em diálise varia de 0 a 100%, sugerindo que a prevalência dessa doença nesta população é ainda incerta¹⁰. A depressão maior, de acordo com os critérios do DSM-IV, pode se apresentar através de: humor deprimido, perda de prazer ou interesse notavelmente diminuído nas atividades prazerosas, distúrbios do sono, alteração do apetite e peso, perda de energia, ideação suicida entre outros⁶.

A depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteínas positivas da fase aguda¹⁴. Alguns estudos demonstraram que os níveis de citocinas e TNF- α estão aumentados em pacientes com depressão¹⁴. As citocinas são um grupo de proteínas (polipeptídeos) responsáveis pelas mediações das conexões imunocerebrais e desempenham um papel importante na patogênese da depressão devido ao seu efeito nos neurotransmissores e neuro-hormônios¹⁵. Neste respeito à depressão maior, esta tem sido associada com o aumento continuado dos níveis de citocinas;

inclusive, tem sido significativamente implicada no desenvolvimento das desordens psiquiátricas, principalmente na depressão maior¹³.

As citocinas e outras moléculas têm impacto nas funções neuropsiquiátricas como o humor e a cognição, através da modulação da anatomia e da função neuronal. A plasticidade neuronal é importante para a regulação do humor, cognição e comportamento durante toda a vida. As citocinas e outros fatores imunológicos desempenham um papel fundamental na modulação cerebral; entretanto, exposição crônica a citocinas próinflamatórias podem causar dano na plasticidade neuronal, contribuindo para desordens cognitivas e alteração de humor¹³.

Assim, uma vez que entre pacientes com IRC há grande incidência de sintomas depressivos, os objetivos deste estudo consistem em determinar a prevalência de depressão dos pacientes com IRC, em um serviço de hemodiálise, na cidade de Pelotas e identificar os possíveis biomarcadores, como a IL-6, nos fatores causadores do desenvolvimento da depressão. Tais fenômenos podem ajudar a melhorar o reconhecimento e o monitoramento dessa patologia.

2.2 Objetivos

2.2.1 Geral

Avaliar a prevalência de depressão de pacientes com insuficiência renal crônica IRC em um serviço de hemodiálise, na cidade de Pelotas.

2.2.2 Específicos

- Analisar a associação da prevalência de depressão com variáveis como: sexo, idade, escolaridade, renda familiar, tempo em diálise, doenças associadas;
- Correlacionar os níveis de IL-6 e a sua relação com depressão nesta amostra.

2.3 Hipóteses

- A prevalência de depressão será maior do que a da população em geral;
- Os níveis de IL-6 estarão aumentados nos pacientes deprimidos, em diálise.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Delimitação do tema

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) constitui-se na perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. Quando a função renal se reduz a 10% de sua capacidade, a indicação de tratamento passa a ser diálise e/ou transplante renal⁸.

Segundo dados do último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, sendo a população brasileira em Março/2008 era de 186.113.880 (IBGE), e no Sul, de 27.361.125, com 6.394 pacientes em diálise. Com 684 unidades dialíticas em funcionamento no Brasil, 87,2% dos tratamentos são custeados pelo Sistema Único de Saúde e taxa de mortalidade anual bruta, em torno de 15%. Assim sendo, o panorama da doença renal crônica revela-se muito impactante¹⁷.

Em 2008, em um artigo de revisão no *Nephron Clin Pract*, Joseph Chilcot et al., descrevem sobre depressão em diálise. Referem-se que a IRC pode ter um grande impacto na vida das pessoas, pois é um momento com muitas perdas, incluindo a função renal. Tanto em âmbito familiar, quanto do trabalho. Tal circunstância exige muitas restrições dietéticas, exacerbando o medo da morte e exigindo uma dependência contínua de um tratamento. Isto pode afetar a qualidade de vida e de sentimentos de perda de controle. Embora a prevalência de depressão seja ainda pouco reconhecida nesta população, pode causar impacto em comorbidades e na mortalidade⁶.

A Organização Mundial de Saúde estima que a depressão seja a segunda maior condição encontrada na prática médica geral, com uma prevalência de 16,2%. Inclusive que aproximadamente 20-30% do pacientes com (IRC) sofrem de depressão¹¹.

Em um estudo realizado no Brasil em 2010, com 155 pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, ou seja, sem diálise e 36 pacientes em hemodiálise, tendo sido usado o Beck Depression Inventory (BDI), identificou-se que 37,7% dos pacientes em tratamento conservador tinham depressão e 41,7% dos pacientes em hemodiálise apresentavam depressão (p=NS não significativo). Tal estudo não demonstrou, associação entre depressão e os estágios da insuficiência renal. Entre os pacientes com IRC e depressão, esta foi mais prevalente entre as mulheres (17%), em pacientes com baixa escolaridade (54,2%), em pacientes da classe social D ou E, nos que viviam com amigos ou parentes (41,2%) e pacientes com pouca capacidade funcional (p > 0,001)².

Em 2005, Paul Kimmel e Rolf Peterson, dos EUA descreveram os fatores psicossociais em pacientes com Insuficiência Renal Crônica relatando que a depressão evidencia-se a doença psiquiátrica mais comum nesses pacientes embora a prevalência de depressão maior é incerta, mas possivelmente fique entre 10 a 15% ¹⁰.

Olga Schiepers, Marieke Wichers e Michel Maes, em 2005, descreveram a hipótese segundo a qual as citocinas têm um papel importante na depressão e que o aumento da concentração plasmática de citocinas pro-inflamatórias IL-1 e IL-6 em pacientes com depressão pode ser correlacionada com a severidade das desordens psiquiátricas e com medidas de hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)¹⁵.

Na China em 2010, Hung Kuo-Chin et al., em um estudo transversal com 146 pacientes (65 homens e 81 mulheres, idade 63,8 média 15,2 anos) com IRC, em hemodiálise, demonstrou que pacientes com sintomas depressivos em diálise apresentaram nível aumentado de IL-6 e nível diminuído de albumina. A prevalência de depressão foi menor nos pacientes mais velhos, acima de 75 anos e não houve correlação com variáveis socioeconômicas ¹².

Na Itália, em 2010, Maurizio Bossola, et al., correlacionaram os sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com insuficiência renal em hemodiálise, em um estudo transversal. Foram selecionados 80 pacientes e testados para depressão e ansiedade com o Beck Depression Inventory (BDI) e a Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Relacionaram com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais; então concluíram que: somente houve correlação direta entre o BDI e IL-6; uma inversa correlação entre BDI e creatinina; e uma direta correlação entre HARS e o Charlson Comorbidity Index. Na discussão, mencionaram que a depressão ou sintomas depressivos podem estar associados com alterações do sistema imune e que altos níveis de citocinas proinflamatórias podem estar presentes por este motivo e que estudos longitudinais devem ser realizados para determinar o papel das interleucinas na depressão dos pacientes em hemodiálise⁴.

3.2 Estratégias de busca

Descritores:

Hemodiálise – hemodialysis

Insuficiência Renal Crônica (IRC) – chronic renal disease

Falência Renal – kidney failure

Depressão – depression

Interleucinas – interleukin

BDI- Beck Depression Inventory

Pubmed

Descriptor: Hemodialysis and depression:

Total de artigos: 1098

Seleccionados: 5

Descriptor: Hemodialysis and chronic renal disease

Total de artigos: 43569

Seleccionados: 3

Descriptor :Chronic renal disease and depression and interleukin

Total de artigos: 13

Seleccionados: 04

Descriptor: BDI and depression and chronic renal disease

Total de artigos: 72

Seleccionados: 3

Scielo

Descriptor: Hemodialysis and depression:

Total de artigos: 11

Seleccionados: 2

Descriptor: Hemodialysis and chronic renal disease

Total de artigos: 113

Seleccionados: 0

Descriptor :Chronic renal disease and depression and interleukin

Total de artigos: 0

Seleccionados: 0

Descriptor: BDI and depression and chronic renal disease

Total de artigos: 0

Seleccionados: 0

Lilacs

Descritor: Hemodialysis and depression:

Total de artigos: 29

Selecionados: 1

Descritor: Hemodialysis and chronic renal disease

Total de artigos: 305

Selecionados: 0

Descritor: Chronic renal disease and depression and interleukin

Total de artigos: 0

Selecionados: 0

Descritor: BDI and depression and chronic renal disease

Total de artigos: 0

Selecionados: 0

Observação: A revisão bibliográfica deste projeto contém, até o presente momento, a seleção de 18 artigos.

3.3 Quadros de Revisão de Literatura

Autor, ano e país	Delimitação e População	Instrumentos	Metodologia	Resultados	Observações
Kuo-Chin Hung, Chia-Chao Wu, Hsiao-Shuang Chen ¹ , Wen-Ya Ma, Chin-Feng Tseng, Lai-King Yang, Hsiang-Li Hsieh ³ and Kuo-Cheng Lu ^{1,2} (2010) China	Transversal, 146 pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodíalise em uma única unidade de nefrologia.	Questionário com dados demográficos, BDI e Coleta de sangue.	Foram elegíveis pacientes entre 18 e 90 anos, com IRC há, no mínimo, três meses e fazendo hemodíalise três vezes por semana. Foram excluídos pacientes com infecção e que estavam usando agentes imunossupressores. BDI com ponto de corte de 14 ou mais para determinar se o paciente tinha sintomas de depressão.	A média de idade foi de 63.8 anos, 55.5% eram mulheres, na amostra, 46.6% apresentavam sintomas de depressão, e estes apresentavam mais co-morbidades: tinham IL 6 mais alto ($P < 0.01$) e baixos níveis de albumina ($p < 0.05$).	Pac. Com IRC em HD e com sintomas de depressão podem ter IL-6 sérica aumentada, e baixa dosagem de albumina. Estes marcadores podem estar relacionados à predisposição de desenvolver depressão.
Erkan Dervisoglu, hale Maral Kir, Betul kalendeer, Ceyla Eraldemir, Cidgem Caglayan. (2008)Turkia ⁷	Transversal, com 31 pacientes em hemodíalise; 31 pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua do Hospital Universitário, 31 pacientes com IRC, em tratamento conservador em clínicas de nefrologia	Questionário com a história médica e o BDI + amostra de sangue	Foram incluídos: pacientes com mais de 18 anos, em diálise há pelo menos seis meses, e pacientes em tratamento conservador com clearance de creatinina menor que 59 ml/min. Critérios de exclusão: doenças auto-imunes, diabetes mellitus, câncer, doença mental severa, disfunção cognitiva e uso de antidepressivo. BDI com ponto de corte de 17 ou mais para determinar se o paciente tinha sintomas de depressão.	Não houve relação entre os escores do BDI e IL-6.	Amostra pequena
Makrouhi Sonikian et.al 2010 Grécia ¹⁸	Estudo piloto com 27 pacientes com IRC, em hemodíalise; 17 com IRC em diálise peritoneal; 20 saudáveis no grupo controle.	Escala de depressão ZS (Zung Self Rating Scale) e amostras de sangue	Critérios de exclusão: tabagismo, alcoolismo, neoplasias, infecções crônicas, doenças endócrinas e do colágeno, uso de antidepressivos ou medicações que podem interferir na imunorreatividade. Insuf. Ventricular esquerda (FE menor que 50%), cardiomiopatia isquêmica, AVC, DPOC, Kt/V-1.3. A escala ZS foi considerado com depressão acima de 50.	O escore Zs foi maior nos pacientes em diálise; 20-30% pacientes em diálise apresentam depressão. Pacientes em diálise com depressão severa têm o dobro do valor sérico de IL-6 do que os sem depressão	Amostra pequena.

Autor, ano e país	Delineamento e População	Instrumentos	Metodologia	Resultados	Observações
Maurício Bossola e al. 2009, Itália ⁴	Transversal, 80 pacientes com IRC, em hemodiálise, em uma clínica de pacientes extra-hospitalares da Universidade Católica.	Questionário com dados demográficos, BDI, Escala de Hamilton para ansiedade, checklist de sintomas de Hopkins, Index de comorbidades de Charlson, SF-36 (fadiga), Mini Mental Status Examination, coletas de sangue	Foram elegíveis pacientes em hemodiálise há mais de seis meses, entre 18 e 90 anos. Foram excluídos: historia de alcoolismo ou uso de drogas, impossibilidade de responder ao questionário, diagnóstico prévio de problemas mentais ou desordens neurológicas como demência, hospitalizados, problemas estressores nos últimos 30 dias como morte de parentes, acidentes ou demissão.	Houve uma correlação direta do BDI e IL-6	População pequena
Carolina P. Andrade, Maria Carolina N. Cruz, Milton Urrutial, Otávio Pereira, Sérgio A. Draibe, Luiz A. Nogueira-Martins, Ricardo Sesso (2010) Brasil ²	Transversal, em 155 pacientes com IRC em tratamento conservador e 35 pacientes em hemodiálise do Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo.	BDI para avaliar depressão, BDI_SF- para avaliar sintomas cognitivos de depressão, Karnofsky Performance Scale para avaliar desempenho das atividades da vida diária	Foram entrevistados pacientes em hemodiálise por mais de 6 meses e menos de 6 anos que realizam 3 sessões de hemodiálise por semana por no mínimo 4 horas. Foram excluídos menores de 18 anos, ou com déficit auditivo ou de compreensão ou com história de distúrbio psiquiátrico. BDI com com ponto de corte acima ou igual a 14 caracterizando depressão moderada ou severa.	A depressão foi identificada em 37,7% dos pacientes em tratamento conservador e em 41,7% dos pacientes em hemodiálise (p=NS); não houve associação dos estágios de IRC com depressão. A depressão foi mais prevalente em mulheres (17,9%), pacientes com baixa renda (54,2%), classe social D ou E (47,4%), aqueles que moram com amigos ou parentes (41,2%) e pacientes com pouca capacidade funcional (p < 0,001).	O pequeno tamanho da amostra, para detectar diferenças significativas entre os estágios da DRC, e também as dificuldades no recrutamento nos estágios iniciais da doença, somente permite determinar a associação entre variáveis e não quaisquer relações causais.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

Este é um estudo transversal que será realizado nos pacientes que fazem hemodiálise na Santa Casa de Pelotas, RS.

- População Alvo

Pacientes que realizam hemodiálise no serviço da Santa Casa de Pelotas-RS.

- Critérios de inclusão

Apresentar insuficiência renal crônica, em hemodiálise há, pelo menos, 03 meses; ter entre 18 e 80 anos; assinar termo de consentimento, permitindo a coleta de material biológico.

- Critérios de exclusão

Pacientes em hemodiálise por menos de seis meses, após transplante renal; pacientes com condições sistêmicas graves (acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, sepse, neoplasias, etc.) e que estejam impossibilitados de responder aos protocolos devido a sintomas importantes da(s) doença(s); pacientes em uso de imunossupressores.

- Tipo da amostra

Amostra por conveniência.

4.2 Tamanho amostral

A partir da hipótese segundo a qual os níveis séricos de IL-6 são diferentes nos pacientes com depressão e daqueles sem depressão, a magnitude de efeito foi estimada a partir de uma média de $8,0 \pm 1,55$ de IL-6 para os pacientes com depressão e de $6,89 \pm 1,65$ de IL-6 para os pacientes não deprimidos; portanto, a diferença de 14% nos níveis séricos de IL-6; a magnitude padronizada de efeito de $1,12 \pm 1,55$; α de 0,05 e β de 0,20; devemos, pois, ter 34 pacientes em cada grupo (deprimidos e não-deprimidos).

4.3 Instrumentos e variáveis

Os instrumentos utilizados serão: um questionário composto por variáveis referentes a condições socioeconômicas³, escolaridade, dados sobre a patologia que o levou a ter insuficiência renal, co-morbidades, e tempo em hemodiálise.

Inventário de Depressão de Beck⁹ (BDI) consiste em uma escala de 21 itens para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos, utilizar-se-á um ponto de corte de ≥ 14 de pontos no BDI.

Amostras biológicas: A coleta do sangue será realizada no Serviço de Hemodiálise da Santa Casa de Pelotas, antes da sessão de hemodiálise. As amostras serão colhidas após o devido consentimento do paciente, por um técnico especializado em coleta de sangue. Serão coletados 10 mL de sangue total em tubos, sem anticoagulantes. O sangue coletado será centrifugado para obtenção do soro e, depois, armazenado à -85°C no Laboratório de Neurociências Clínicas da UCPel. A identificação nos tubos será feita com caneta resistente a água e à umidade. Os níveis séricos de citocinas serão mensurados com *sandwich*-ELISA, utilizando um kit comercial, de acordo com as instruções do fabricante (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA).

4.4 Definições das variáveis

Variável dependente:

Depressão

Variável independente:

Níveis de citocinas

Condições sociodemográficas

4.5 Estudo Piloto

Os questionários sociodemográficos e o BDI (Anexos C e D) serão aplicados em 5 pacientes, para testar o entendimento das questões e a logística da coleta de dados, a fim de minimizar as perdas. Não será realizada a coleta de material biológico neste momento.

4.6 Logística

A coleta de dados será realizada na primeira hora de hemodiálise. A coleta de sangue será realizada pré-hemodiálise, pelo funcionário que ligará o paciente à máquina de hemodiálise, seja por cateter duplo-lúmen ou por fístula artério-venosa. Os frascos de sangue serão fornecidos pela equipe da pesquisa.

4.7 Controle de Qualidade

A fim de realizar um trabalho de qualidade haverá um treinamento do questionário e da aplicação da escala BDI³ com os alunos entrevistadores, reuniões semanais com a mestrandia coordenadora do projeto e supervisão do trabalho de campo na unidade de diálise.

4.8 Processamento de dados

Os questionários serão codificados e digitados. Será feita dupla digitação no programa EPI-INFO 6, para posterior análise dos dados no programa Stata 11.0. Todos os valores serão apresentados em média \pm desvio padrão. Será realizada análise univariada para obter frequências de todas as variáveis de interesse e examinar suas distribuições por categorias. Na análise bivariada, será utilizado o teste T para comparação entre médias dos níveis séricos de citocinas em pacientes deprimidos e não deprimidos. Para tal associação, será considerado $p \leq 0,05$, poder de 80% e intervalo de confiança de 95%.

4.9 Divulgação dos Resultados

Os resultados do estudo serão divulgados à comunidade científica por meio da produção de artigo e publicação em revista especializada. A população participante e a comunidade em geral terão acesso aos achados através de divulgação em meios de comunicação.

4.10 Considerações éticas

Este projeto será encaminhado ao Comitê de Ética do Hospital Santa Casa de Pelotas e da UCPel, para avaliação e aprovação.

Neste protocolo de pesquisa são respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996. Os pacientes receberão informações sobre os objetivos da pesquisa e assinarão um “Consentimento livre e esclarecido” (Anexos A e B). Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e ao cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo a não ser possível a identificação das participantes.

As intervenções realizadas trarão benefícios aos pacientes, pois serão avaliados e, quando necessário, encaminhados para atendimento na rede pública de saúde.

4.11 Cronograma

ATIVIDADES	2011										2012		
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M
Revisão de Literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Encaminhamento para o Comitê de Ética da Santa Casa					x								
Encaminhamento para o Comitê de Ética da UCPel						x							
Treinamento de Pessoal							x	x					
Estudo-piloto								x					
Aplicação dos questionários e coleta de material biológico								x					
Análise de Dados								x		x			
Análises Bioquímicas										x			
Redação do Artigo											x	x	
Defesa da dissertação													x
Submissão do Artigo											x		
Relatório Final													x

4.12 Orçamento

DESCRIÇÃO	PREÇO (R\$)	QUANTIDADE	PREÇO TOTAL (R\$)
Kit para dosagem de IL- 6	3.700,00	1	3.700,00
Material para coleta (tubos, seringas, agulhas, luvas, microtubos etc.)	400,00		400,00
Reagentes de grau analítico	1.600,00		1.600,00
Material para aplicação dos questionários (fotocópias, canetas e etc)	200,00		200,00
10% de reserva técnica	590,00		590,00
TOTAL			6.490,00

REFERÊNCIAS

1. Almeida MA, Meleiro, MA. Depressão e insuficiência renal crônica: uma revisão. *J Brás Nefrol* 2000; 22:21-29.
2. Andrade PC, Cruz MCN, Urrutia M, Pereira O, Draibe SA, Nogueira-Martins LA, Sesso R. Evaluation of depressive symptoms in patients with chronic renal failure. *Jnephrol* 2010; 23(2): 168-174.
3. Barros, AJD, Victora, CG. Indicador econômico para o Brasil baseado no Censo Demográfico de 2000. *Revista de Saúde Pública* 2005; 39(4): 523-529. [acesso em 14 abril 2011]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S00348910200500040002&script=sci_abstract&tlng=pt.
4. Bossola M, Tazza L et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients. *General Hospital Psychiatry* 2010; 32: 125-131.
5. Charles CJ, Carpenter, RCG, Joseph L. Cecil: Medicina Interna Básica. [Cap. 31]. 6. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2005: 310.
6. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 256-264.
7. Dervisoglu E, Kir MH, Kalender B, Eraldemir C, Caglayan C. Depressive Symptoms and proinflammatory cytokine levels in chronic renal failure patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 272-277.
8. Duarte, GP, Fleck PAM. Prevalência de depressão maior nos pacientes em hemodiálise crônica. *HCPA* 2000; 20(3): 240-246.
9. Gorestein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. [acesso em 14 abril 2011]. Disponível em: <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n5/depre.256b.htm>.
10. Kimmel LP, Daniel C, Scott DC, Rolf AP. Depression in End-Stage Renal Disease Patients: A Critical Review. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2007 Out.; 14 (4): 328-334.
11. Kimmel LP, Peterson AR. Depression in End-Stage Renal Disease Patients Treated With Hemodialysis: Tools, Correlates, Outcomes, and Needs. *Seminars in Dialysis* 2005 mar.abr.; 18 (2): 91-97.
12. Kuo-Chin H, Kuo-Chen L et al. Serum IL-6, albumin and comorbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26: 658-664.
13. Loftis MJ, Huckans M, Morasco JB. Neuroimmune mechanism of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3): 519-533.

14. Marques HA, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; 29(1): 27-32.
15. Schiepers JGO, Wichers CM, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29: 201-217.
16. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2007. [acesso em 12 maio 2011]. Disponível em <http://www.sbn.org.br/censo/2007>.
17. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise SBN 2008. [acesso em 16 jun 2011]. Disponível em: www.nefrologiaonline.com.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf.
18. Sonikan M, Vlahakos VD et al. Effects of interleukin-6 on depression risk in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;.31: 303-308.

ANEXOS

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para ingresso na pesquisa Prevalência de depressão em pacientes com insuficiência renal crônica, em hemodiálise

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DA PESQUISA
SOBRE PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM PELOTAS

A pesquisa para qual a estamos convidando a participar tem, como objetivo, medir os sintomas depressivos dos pacientes com insuficiência renal crônica, em hemodiálise e fatores sociodemográficos que possam estar associados aos mesmos. Ainda se propõe a avaliar os níveis séricos de citocinas e correlacionar com sintomas depressivos.

Se você aceitar fazer parte deste estudo, terá de responder a um questionário que será aplicado por nossas pesquisadoras.

Os dados fornecidos por você durante a aplicação dos questionários serão utilizados posteriormente para análise e produção científica. Esclarecemos que a equipe envolvida na pesquisa garante que a sua identidade permanecerá em sigilo, tendo em vista a manutenção de sua privacidade.

É importante assinalar que esta pesquisa não apresenta risco significativo ao seu estado de saúde, mas permitirá a identificação de sinais para alguns problemas de ordem psicológica. Se os instrumentos aplicados detectarem sintomas depressivos, você será instruído para procurar atendimento psiquiátrico na rede Pública de Saúde.

Você é livre para abandonar o estudo em qualquer momento e sem maiores prejuízos ou danos.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com os psicólogos e nefrologista, coordenadores do projeto, pelos números do Mestrado em Saúde e Comportamento (2128-8404).

Declaração da paciente:

Eu,,
declaro que após tomar conhecimento destas informações, aceito participar da presente pesquisa. Além disso, declaro que recebi uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

Declaração de Responsabilidade do Investigador:

Eu,,
declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também ter-me colocado à disposição da paciente para esclarecer as suas dúvidas. O cliente compreendeu a explicação e deu seu consentimento.

Investigador

responsável:

.....

Data:/...../.....

Fase

do

estudo:

.....

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para coleta de material biológico

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AValiação de Depressão em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica, em Hemodiálise

Antes de sua participação neste estudo, é preciso esclarecer alguns detalhes importantes, para que possíveis dúvidas sejam resolvidas. Em caso de qualquer outra dúvida quanto à pesquisa ou sobre os seus direitos, você poderá contatar o Dr. Jean Pierre Oses, responsável pelo estudo ou Dra. Berenice Scaletzky Knuth - 53- 2128 8404

Qual o objetivo desta pesquisa?

O objetivo do nosso estudo é conhecer a prevalência de depressão em pacientes com insuficiência renal crônica e suas variáveis sociodemográficas e os níveis de citocinas séricas que podem ter relação com os níveis de sintomas depressivos.

Como serão feitas essas análises?

O sangue será coletado na hemodiálise, após punção de fistula arterio-venosa ou acesso por cateter de duplo-lúmen, feita pelo técnico de enfermagem ou enfermeiro do próprio serviço.

Após isto, o sangue será examinado para dosar diferentes marcadores neuroquímicos. As amostras serão identificadas por números diferentes daqueles utilizados pelo serviço de hemodiálise. Ao final desse trabalho, todos os resultados que possam vincular seu nome às amostras serão inutilizados, de forma que estas amostras possam eventualmente ser utilizadas em futuras pesquisas sobre o mesmo assunto.

Quais os riscos em participar?

Poderá haver formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no braço em função da coleta de sangue. Além deste, não há qualquer outro risco para o paciente em participar deste projeto.

O que o paciente ganha com este estudo?

Este estudo poderá trazer-lhe vários benefícios, mesmo que a longo prazo. Seremos capazes de saber quantos pacientes com depressão fazem hemodiálise e encaminhá-los para tratamento e, a longo prazo, verificar a correlação de possíveis marcadores bioquímicos cerebrais para depressão. Ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar você e/ou outras famílias.

Quais são os seus direitos?

Os seus registos médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas você não será identificada pelo nome.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal a que você tem direito. Você tem liberdade para abandonar esta pesquisa a qualquer momento.

Eu,(paciente) fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que, em qualquer momento, poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão, se assim eu o desejar. O Dr. Jean Pierre Oses e o Dra. Berenice Scaletzky Knuth (pesquisadores responsáveis) certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como o meu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Número do estudo: Cód. de ident. do indivíduo:
.....

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Data:/...../.....

.....

.....

.....

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

.....

.....

.....

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Este formulário foi lido para (nome do paciente) em
...../...../.....(data) pelo(nome do pesquisador)
enquanto eu estava presente.

Anexo C – Inventário de Depressão de Beck (BDI)

- ❖ Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como tu tens te sentido na **última semana, incluindo hoje.**

01. (0) Não me sinto triste.
(1) Eu me sinto triste
(2) Estou triste o tempo todo e não consigo sair disto.
(3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

02. (0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
(1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
(2) Acho que nada tenho a esperar.
(3) Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.

03. (0) Não me sinto um fracasso.
(1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
(2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
(3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

04. (0) Tenho tanto prazer em tudo, como antes.
(1) Não sinto mais prazer nas coisas, como antes.
(2) Não encontro um prazer real em mais nada.
(3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

05. (0) Não me sinto especialmente culpado.
(1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
(2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
(3) Eu me sinto sempre culpado.

06. (0) Não acho que esteja sendo punido.
(1) Acho que posso ser punido.
(2) Creio que vou ser punido.
(3) Acho que estou sendo punido.

07. (0) Não me sinto decepcionado comigo.
(1) Estou decepcionado comigo mesmo.
(2) Estou enojado de mim.
(3) Eu me odeio.

08. (0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
(1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
(2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.

- (3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
09. (0) Não tenho quaisquer ideias de me matar.
(1) Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
(2) Gostaria de me matar.
(3) Eu me mataria, se tivesse oportunidade.
10. (0) Não choro mais que o habitual.
(1) Choro mais agora do que costumava.
(2) Agora, choro o tempo todo.
(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. (0) Não sou mais irritado agora do que já fui.
(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.
(3) Não me irrita mais por coisas que costumavam me irritar.
12. (0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
13. (0) Tomo decisões tão bem quanto antes.
(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. (0) Não acho que de qualquer modo, pareço pior do que antes.
(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
(3) Acredito que pareço feio.
15. (0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.
(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. (0) Consigo dormir tão bem quanto antes.
(1) Não durmo tão bem como costumava.
(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. (0) Não fico mais cansado que o habitual.
(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava.
(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa.
(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. (0) O meu apetite não está pior do que o habitual.
(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser.

- (2) Meu apetite é muito pior agora.
(3) Absolutamente não tenho mais apetite.
19. (0) Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
(1) Perdi mais do que 2 quilos e meio.
(2) Perdi mais do que 5 quilos.
(3) Perdi mais do que 7 quilos.
Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: () Sim () Não
20. (0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
(1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
(2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
(3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. (0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.
(1) Estou menos interessado por sexo do que costumava.
(2) Estou muito menos interessado por sexo agora.
(3) Perdi completamente o interesse por sexo

Anexo D – Questionário sociodemográfico

Questionário de número _ _ _ _	quest _ _ _ _
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino	sexo _
Idade: _ _	idade _ _ _
Altura: _ _ _ cm	alt _ _ _ _
Peso: _ _ _ kg	pes _ _ _ _
A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)	raça _
(1) branca	
(2) preta	
(3) mulata	
(4) amarela	
4. Qual a escolaridade do chefe da família? (chefe da família = pessoa de maior renda)	escch _
(1) nenhuma ou até 3º série (primário incompleto)	
(2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginasial) incompleto	
(3) 1º grau (ginasial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto	
(4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto	
(5) nível superior completo	
5. Quantas peças são utilizadas como dormitórios nesta casa? _ _ _ peças	ndorm _ _
6. Quantos banheiros existem na casa? (Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira).	nbanho _ _
_ _ _ banheiros (00) Caso não tenha banheiro	
NESTE DOMICÍLIO TEM, E SE TIVER: QUANTOS?	
7. Televisão: (0) (1) (2) (3) (4 ou +)	ntv _
8. Automóvel (de uso particular): (0) (1) (2) (3) (4 ou +)	nauto _
NESTE DOMICÍLIO TEM? (em condições de uso)	
9. Rádio: (0) não (1) sim	radio _
10. Geladeira ou freezer: (0) não (1) sim	gelad _
11. Videocassete ou DVD: (0) não (1) sim	vídeo _
12. Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho): (0) não (1) sim	lavar _
13. Forno de micro-ondas: (0) não (1) sim	microond _
14. Telefone fixo (não considerar celular): (0) não (1) sim	telfix _
15. Microcomputador: (0) não (1) sim	microc _
16. Aparelho de ar condicionado: (0) não (1) sim	arcond _
17. Quantos anos frequentaste na escola?	escolj _ _
(00) se nunca estudou _ _ _ anos completos.	
18. Qual o teu estado civil?	ecivil _
(0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado (3)viúvo	
19.Quanto a tua atividade profissional , tu estás:	trabatu _
() trabalhando () desempregado () em benefício ou aposentado	

<p>20.Com quem tu moras? <input type="checkbox"/> Sozinho <input type="checkbox"/> parentes ou amigos</p>	moracom _
<p>21.Causa da insuficiência renal crônica: <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica <input type="checkbox"/> diabete mellitus <input type="checkbox"/> glomerulopatias <input type="checkbox"/> neoplasia <input type="checkbox"/> refluxo vesico-uretral <input type="checkbox"/> rins policísticos <input type="checkbox"/> nefrite túbulo-intestinal <input type="checkbox"/> outros <input type="checkbox"/> desconhecida</p>	causairc
<p>22. Outras patologias: <input type="checkbox"/> doença cardíaca <input type="checkbox"/> derrames cerebrais <input type="checkbox"/> doença vascular periférica <input type="checkbox"/> doença respiratória <input type="checkbox"/> hepatite <input type="checkbox"/> anemia <input type="checkbox"/> doença músculo-esquelética, qual? _____ <input type="checkbox"/> tabagismo (tempo anos __) <input type="checkbox"/> alcoolismo (tempo anos __ e quantas vezes por semana __ e quanto __) <input type="checkbox"/> dislipidemia <input type="checkbox"/> doença maligna</p>	Outrapatol
<p>23.Acesso vascular <input type="checkbox"/> (1) fistula artério-venosa <input type="checkbox"/> (2) cateter duplo-lúmen</p>	Acevasc __
<p>24.Tempo de diálise (em meses) _ _ _ _</p>	Tempdial _ _ _
<p>25.Medicções em uso no último mês: <input type="checkbox"/> anti-hipertensivos – captopril, atensina <input type="checkbox"/> anti-heméticos – plasil, dramin <input type="checkbox"/> anti-depressivos – fluoxetina, amtriptilina, sertralina, outro <input type="checkbox"/> eritropoietina humana - eprex <input type="checkbox"/> sevelamer <input type="checkbox"/> calcitriol <input type="checkbox"/> anti-inflamatórios – voltaren, ibuprofeno <input type="checkbox"/> insulina <input type="checkbox"/> corticóide- prednisona <input type="checkbox"/> ansiolítico - diazepan, bromazepan <input type="checkbox"/> outro</p>	Mediuso
<p>26.Alguém mais na família faz ou fez hemodiálise? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p>	Famdial _
<p>27.Tu te internaste por problemas nos nervos? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p>	Intnerv _

PREVALENCE OF DEPRESSION AND SERUM LEVELS OF INTERLEUKIN-6 (IL-6) IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT

BACKGROUND: In hemodialysis patients, depression appears as the most common psychopathological condition. States of advanced chronic kidney disease and dialysis are associated with a state of chronic inflammation. Depression has been linked to activation of the immune system characterized by high levels of pro-inflammatory cytokines. In this study we investigated the possible correlations between depression, and interleukin-6 (IL-6) in hemodialysis patients.

METHODS: Seventy-five hemodialysis patients were enrolled in a cross-sectional study from September to November of 2011 in Pelotas/RS. Demographic data was obtained from a questionnaire and the Beck Depression Inventory (BDI), used to determine the presence or absence of depression symptoms. Biochemical parameters, dialysis dosage delivery, and IL-6 serum levels were measured.

RESULTS: Prevalence of depression among hemodialysis patients was 48% (BDI \geq 14). In biochemical assessments, depressed patients showed a decrease in urea ($p = 0.01$) and increase of IL-6 ($p = 0.04$) levels. The correlation analysis between BDI scores and the biochemical variables showed that BDI was negative correlated with urea ($p = 0.03$) and potassium ($p = 0.04$), but not with IL-6 levels.

CONCLUSION: Hemodialysis patients with depression showed higher levels of IL-6 but the severity of depressive symptom was not correlated with levels of this cytokine.

1. Introduction

End stage renal disease (ESRD) is a highly prevalent and a rapidly increasing condition. The past three decades of analysis were able to increase the survival rate of patients but the challenge for the next 30 years will be to understand the association between psychosocial factors and the evolution of the patients, which includes adjustment, adherence, morbidity and mortality [1].

In hemodialysis (HD) patients, depression appears as the most common psychopathological condition. However, as occurs in general population, this condition is still under-recognized and misdiagnosed. A review study showed that the prevalence of depression among HD patients ranges from 5-71.4% [2]. In the United States and Sweden this number was 19.8 and 21.7%, respectively. In the Japanese population the observed prevalence of depression in ESRD patients was only 2% [3] and in a study from Taiwan and China, this prevalence was 45.9% [4]. The disparity in the prevalence rates could be explained by the use of different screening tools to evaluate depression in the different studies.

Possible theoretical explanations try to unravel the high prevalence of depression among ESRD patients, including the physical and emotional stress, dietary constraints, time restrictions, functional limitations and adverse effects of medications. However, states of advanced chronic kidney disease and dialysis are well known to be associated with a state of chronic inflammation. In the past 20 years several works emerged indicating a clear association between activation of the immune system, levels of pro-inflammatory cytokines, and psychiatric symptoms [5 6 7]. Although an associative link between neuroinflammation and mood disorders is widely accepted, a cause-effect

relationship and the impact of this in chronic disease patients still needs to be further investigated.

Depression has been linked to activation of the immune system characterized by high levels of pro-inflammatory cytokines and acute-phase proteins [8]. Some studies have shown that levels of pro-inflammatory cytokines are increased in patients with depression [9]. In addition, cytokine therapy for certain types of cancer and viral infections can lead to depressive syndromes, manic states, hypomania and mixed states. [9]. In ESRD patients, only few studies tried to examine the association between depression and serum cytokines. Recent studies showed a direct correlation between depressive symptoms and the levels of serum interleukin-6 (IL-6) [4 10 11]. On the other hand, a study with chronic renal failure patients failed in finding an association between depressive symptoms and cytokines [12].

Currently, it is known that there are psychological, genetic and environmental factors contributing to development of depression. [8]. Depression reduces quality of life and has a negative clinical impact upon sufferers with chronic illness, including ESRD. Given the extensive comorbidity between mood and inflammatory disorders and the strong correlation between comorbidity and prognosis in ESRD patients, the aim of this study was to investigate the prevalence of depression in HD patients correlating with the levels of IL-6 and laboratorial variables measurements.

2. Materials and Methods

2.1. Study subjects

This report is a cross-sectional study, realized from September to November of 2011, in the Hemodialysis Service of Hospital Santa Casa de Pelotas (RS, Brazil). A total of 91 patients from the nephrology unit with ESRD who have undergone dialysis

were evaluated, 75 patients (37 males and 38 females) were eligible and were enrolled in this study.

The criteria for eligibility include: age between 18 and 80 years; having ESRD for at least 3 months and receive maintenance hemodialysis (MHD) three times a week. The exclusion criteria were as follows: patients receiving MHD for at least 6 months previous renal transplantation; patients with active malignancy requiring chemotherapy or radiotherapy or patients with sepsis; and patients who had been taking immunosuppressive agents for at least 1 month before the study. Based on this criteria, we excluded 10 patients and 5 refused to participate. All subjects gave their informed consent and the study protocol was approved by the hospital's ethical committee. Demographic data such as age, sex, marital status, education, co-morbidities and current medications were obtained from a self-applied questionnaire.

2.2. Hemodialysis

Patients were maintained on regular HD prescription, three times a week, for 4 hours per session. The blood flow ranged from 300 to 350 mL/min with a dialysis rate flow of 500 mL/min. All patients treated with biocompatible polysulphone dialysers (Fresenius- F series) used on all the subjects. The Body mass index (BMI in kg/m²) was calculated from weight patient obtained post-dialysis. Pre- and post-dialysis levels of serum urea were recorded for evaluation of single-pool Kt/V [13].

2.3. Laboratory Measurements

Blood samples were collected from the arteriovenous *fistula* or from the double lumen catheter. The full blood count (pre- and post-dialysis), urea and electrolytes, were obtained from the patient's respective medical records. The IL-6 was analyzed by the following technique: ten milliliters of blood were withdrawn into a free anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at 4000 x g for 10 min, and serum isolated was kept frozen at -80°C until analysis. Serum levels of IL-6 were measured

using enzyme immunoassay—the commercial available IL-6 immunoassay system kit (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA). All samples and standards were measured in duplicates and the coefficient of variation was less than 5%.

2.4. Depression Assessment

The Beck Depression Inventory (BDI) [14] is a self-administered questionnaire comprising 21 items that evaluates a broad spectrum of depressive symptoms. Of these items, 15 refer to psychological-cognitive symptoms, whereas the remaining 6 items refer to somatic vegetative symptoms. Thus, the instrument places greater emphasis on the cognitive component of depression. For each item, the patient is required to select the answer that best reflects his or her present situation and situation in the past week.

The total score is obtained by adding the values of the selected sentences, which ranges from 0 to 3. The score range came from 0 to 63 points. The presence and/or severity of depression were categorized using BDI scores: non-depression symptoms (scores of 0–13) and depression symptoms (14–63), this one described as the best cutoff in this population according to Kimmel Paul [15].

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with Stata 11.0 for Windows. For the correlation graphs the program GraphPad Prim 5.0 for Windows was used. Continuous variables were expressed as the mean \pm standard deviation (S.D.) and univariate analyses were performed to assess sample characteristics. Analyses comparing sample characteristics were carried out using normal distribution Student's t-test and asymmetric Student's t-test was used for heterogeneous variance. Categorical variables were expressed as percentages and for bivariate analysis the Pearson's chi-square test and Fisher's test were used. Spearman correlation coefficient was applied in order to analyze the relationship between biological markers and symptoms of depression. The level of significance was 5% for all two-tailed tests.

3. Results

In this study we investigated 75 patients with chronic renal failure on hemodialysis treatment. The average time in hemodialysis was 70.6 ± 59.7 months and the main co-morbidities found among these patients were arterial systemic hypertension 70.7%, peripheral vascular disease 40.0%, heart disease (heart failure or ischemic heart disease) 34.7% and diabetes mellitus 26.7%. The demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. The female patients were (50.7%), with self-reported white skin color (76.0%) and less than 60 years (62.7%). In regard to other demographic and clinical characteristics, 52.0% of the patients lived with partner and have had less than 8 years of education. Ninety-two percent presents co-morbidities and Body Mass Index (BMI) 54.2% were normal. In this study, the prevalence of depression among HD patients was 48.0%. We found that the prevalence in women was 57.9%. The other variables analyzed like skin color, marital status, years of education, co-morbidities, and BMI were not associated with depression in this population (Table 2). In biochemical assessments, HD patients showed a significant decrease in the levels of urea (123.0 ± 28.6 mg/dL and 133.9 ± 32.9 mg/dL in depressed and non-depressed patients, respectively, $p = 0.01$) and increase in IL-6 (1.9 ± 0.51 pg/mL and 1.7 ± 0.3 pg/mL in depressed and non-depressed patients, respectively, $p=0.04$) (Table 3). Serum potassium levels and cholesterol showed a tendency to decrease in depressed patients ($p=0.06$ e $p=0.08$ respectively). The other biochemical assessments analyzed were not statistically different in depressed patients when compared to non-depressed ones. In addition, a negative correlation was found between BDI scores, urea and potassium levels ($p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively), but not

between BDI scores, IL-6 levels and cholesterol ($p = 0.10$ and $p = 0.22$, respectively) levels (Table 4, Figure 1).

4. Discussion

Depression is the most common psychological problem encountered among patients with ESRD [15] and is associated with increased morbidity and mortality rates [16]. In this study, a sample of 75 HD patients was evaluated for depression using the BDI. This instrument was used with cutoff score of ≥ 14 and is considered the most common validated screening tool to measure depressive symptoms in ESRD patients [16 3]. We found depressive symptoms in 48.0% of these patients. Our results are consistent with data from literature showing a prevalence of depression of 47.0% and 38.7% [2]. In a Brazilian population, a study with 155 patients with chronic renal failure in hemodialysis found 41.7% of depression prevalence [17].

The etiology of depression in chronically ill populations is multifactorial relating to social, psychological and biological mechanisms [8]. The high prevalence of depression among the chronically ill reflects significant and prolonged changes to the social environment, psychological state, physical ability and pathology. The multiple stressors associated with ESRD may have profound effects on depressive symptomatology. The routine of dialysis treatment and the varying levels of health may impact upon feelings of hopelessness that may induce episodes of depression [2]. The existence of mood disorders has a major impact on patient behavior and treatment. Depressive ESRD patients have a decrease in quality of life and probably will have difficult to follow the dietary recommendations and other clinical recommendations, which may worsen their physical and psychological conditions.

Chronic disorders are thought to influence the brain through the action of pro-inflammatory cytokines. Several conditions, such as aging and obesity, and diseases, such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis and heart failure, are associated with an increased prevalence of depressive disorders. These conditions have a common underlying chronic inflammatory component [8]. Recent developments have provided persuasive evidence linking neurological to immunological pathways and lots of evidences also bolster a cytokine role in depression. The ‘cytokine theory of depression’ proposes that pro-inflammatory cytokines acting as neuromodulators may mediate the behavioral and neurochemical features of depression. Cytokine therapy for certain types of cancer and viral infections may lead to mood disorders, including depressive syndromes, maniac states, hypomania and mixed states of mania and depression [18 19 20 21]. In cases where depression is induced by these cytokines, the symptoms disappear after the treatment is finished or after antidepressant therapy [9].

In the present study, we observed, that HD depressive patients had higher levels of IL-6 and lower levels of urea when compared to HD patients without depressive symptoms ($p=0.04$). In addition, we found that depressive patients had lower urea levels than the non-depressive ones ($p=0.01$). These results corroborate literature data further reinforcing the hypothesis that the cytokines have an important role in depression. Schiepers et al [21] showed that the increase in plasmatic concentration of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6 on depressive patients could be correlated with the severity of the disorder. Kuo-Chin et al. [4], in a cross-sectional study in ESRD patients in hemodialysis, showed that patients with depressive symptoms had increased levels of IL-6 and a decreased level of albumin. Moreover, Bossola et al. [10], in a cross-sectional study, also correlated the symptoms of depression and anxiety in patients with renal failure in hemodialysis. However, the authors only found a direct correlation between BDI scores and creatinine levels [10].

Increased cytokine and inflammatory response in patients with ESRD can cause malnutrition by increase protein catabolism, which contributes to increased mortality in patients with ESRD [22]. Once the ESRD patients have a condition of chronic inflammation, causing a permanent increase in the levels of pro-inflammatory cytokines, these molecules can contribute to the induction of depression. However, not all ESRD patients have depressive symptoms, suggesting that other factors can also contribute to the development of this disease.

In this work, we also observed a decrease in urea levels. In addition, we observed an inverse correlation between serum levels of urea and potassium, possibly because depression is commonly associated with poor oral intake and also with an increase in the amino acids catabolism in ESRD patients [23]. Hypokalemia and uremia are not isolated diseases but they are associated with a number of different conditions. Zyoud et al. [24] found a significant association between hypokalemia and major depression [24]. We suggest that a decrease in these compounds is associated with depression in HD patients.

The knowledge of the biochemical changes associated with the psychological changes in ESRD patients can improve treatment and monitoring of this disease, as well as in predicting high-risk groups. Clinical and basic studies provide support for an important inflammatory component in the depression associated with ESRD. Thus, identifying peripheral biomarkers that could be helpful in the diagnosis or monitoring of the treatment process in ESRD patients remain a goal of many clinicians.

In conclusion, depressed patients with ESRD have higher levels of IL-6 and other biochemical alterations like lower levels of potassium and urea when compared to non-depressed ESRD patients. However, further studies still need to clarify the relationship between depression and inflammation in ESRD, in order to promote its

early diagnosis and treatment strategy capable to increase the survival rate of these patients.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- [1] Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2000 Apr;35(4 Suppl 1):S132-40.
- [2] Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(4):c256-64.
- [3] Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;2(6):1332-42.
- [4] Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, et al. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* Feb;26(2):658-64.
- [5] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* Mar 1;67(5):446-57.

- [6] Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Jun;11(3):203-8.
- [7] Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Dec;170(4):429-33.
- [8] Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* Mar;37(3):519-33.
- [9] Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007 May;29 Suppl 1:S27-32.
- [10] Bossola M, Ciciarelli C, Di Stasio E, Conte GL, Vulpio C, Luciani G, et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry.* Mar-Apr;32(2):125-31.
- [11] Sonikian M, Metaxaki P, Papavasileiou D, Boufidou F, Nikolaou C, Vlassopoulos D, et al. Effects of interleukin-6 on depression risk in dialysis patients. *Am J Nephrol.*31(4):303-8.

- [12] Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Eraldemir C, Caglayan C. Depressive symptoms and proinflammatory cytokine levels in chronic renal failure patients. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(4):c272-7.
- [13] Buur T. Two-sample hemodialysis urea kinetic modeling: validation of the method. *Nephron.* 1995;69(1):49-53.
- [14] Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996 Apr;29(4):453-7.
- [15] Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Oct;14(4):328-34.
- [16] Kimmel PL. Depression in Patients With Chronic Renal Disease: Where Are We Going? *Journal of Renal Nutrition.* 2008 Jan.;18(1):99-103.
- [17] Andrade CP, Cruz MC, Urrutia M, Pereira O, Draibe SA, Nogueira-Martins LA, et al. Evaluation of depressive symptoms in patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* Mar-Apr;23(2):168-74.
- [18] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998 Jan 15;128(2):127-37.
- [19] Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, et al. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:478-87.

[20] Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):643-52.

[21] Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005 Feb;29(2):201-17.

[22] Koo JR, Yoon JW, Kim SG, Lee YK, Oh KH, Kim GH, et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 May;41(5):1037-42.

[23] John DT. *Handbook of Dialysis*. Philadelphia 2007.

[24] Zyoud SH, Awang R, Syed Sulaiman SA, Al-jabi SW. High prevalence of hypokalemia after acute acetaminophen overdose: impact of psychiatric illness. *Human & experimental toxicology*. Sep;29(9):773-8.

Table 1: Demographic and clinical characteristics in dialysis patients

Variables	n	%
Sex		
Male	37	49.3
Female	38	50.7
Skin Color		
White	57	76.0
Non White	18	24.0
Age		
Less than 60 years	47	62.7
60 years or more	28	37.3
Marital Status		
Without partner	36	48.0
With partner	39	52.0
Education (years)		
≤ 7	53	70.6
8 a 10	11	14.7
≥ 11	11	14.7
Presence of co-morbidity		
No	6	8.0
Yes	69	92.0
Mass Body Index		
Malnourished	5	6.9
Normal	39	54.2
Overweight/obese	28	38.9
Total	75	100

* Co-morbidity: hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke, peripheral vascular disease, respiratory disease

Table 2: Distribution of demographic and clinical characteristics of patients in dialysis and the prevalence of depression

Variables	Prevalence (%)	Prevalence Ratio (IC95%)
Sex		p=0.08
Male	37.8	1.00
Female	57.9	1.53 – (0.93;2.52)
Skin Color		p=0.85
White	47.4	1.00
Non White	50.0	1.05 (0.61;1.81)
Age		p=0.49
Less than 60 years	51.1	1.19 (0.71;1.99)
60 years or more	42.9	1.00
Marital Status		p=0.43
Without Partner	52.8	1.21 (0.75;1.95)
With Partner	43.6	1.00
Education (years)		p=0.96
≤ 7	49.1	1.08 (0.53;2.19)
8 a 10	45.5	1.00 (0.40;2.51)
≥ 11	45.5	1.00
Presence of co-morbidity		p=0.11
No	16.7	0.34 (0.02;0.66)
Yes	50.7	1.00
Body Mass Index		p=0.60
Malnourished	60.0	1.00
Normal	48.7	0.81 (0.37;1.79)
Overweight/obese	39.3	0.65 (0.28;1.54)

Table: 3 Laboratory characteristics of the patients stratified according to BDI (n = 75)

Variables	BDI<14	BDI≥14	Value- p
Calcium (mg/dL)	9.9 ± 0.8	9.9 ± 0.7	0.95*
Phosphate (mg/dL)	5.6 ± 2.8	5.5 ± 1.6	0.70 ^t
Hematocrit (%)	32.9 ± 4.9	33.2 ± 4.0	0.79 ^t
Hemoglobin (g /dL)	10.7 ± 1.7	10.7 ± 1.5	0.81 ^t
Potassium (mg/dL)	5.1 ± 0.8	4.9 ± 0.7	0.06 ^t
Urea (mg/dL)	133.9 ± 32.9	123.0 ± 28.6	0.01 ^t
KTV	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.88 ^t
Albumin, (g/L)	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.3	0.13*
Total protein, (g/dL)	7.6 ± 0.6	7.6 ± 0.6	0.73 ^t
Intact-parathyroid hormone (ng/L)	441.3 ± 629.1	465.0 ± 676.7	0.76 ^t
Total cholesterol, (mg/dL)	164.3 ± 44.8	154.9 ± 39.7	0.08*
LDL cholesterol,(mg/dL)	89.6 ± 38.7	82.2 ± 31.0	0.11*
HDL cholesterol, (mg/dL)	42.1 ± 14.2	41.4 ± 14.5	0.68*
Triglyceride,(mg/dL)	166.0 ± 85.8	161.8 ± 81.1	0.68*
Interlekin-6, (pg/mL)	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.5	0.04*
Urea reduction ratio	68.0 ± 8.2	70.2 ± 6.3	0.21*
nPCR(g/kg/day)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.59 ^t

^tStudent's t-test ; *Student's t-test with heterogeneous variance

Table 4: Correlation of BDI and multiple variance in HD patients (Spearman correlation)

Variables	Correlation coefficient (r)	Value (p)
Urea	-0.25	0.03
Potassium	-0.24	0.04
IL-6	0.20	0.10
Cholesterol	-0.14	0.22

Figure legend:

Fig. 1 Correlations between BDI scores and (A) Urea levels, $p =$ (B) IL-6 levels (C) Potassium levels D) Cholesterol levels

