

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

SHARON DE MELLO FERREIRA

**NÍVEIS SÉRICOS DE NGF (FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL) EM
PACIENTES COM DEPRESSÃO E RISCO DE SUICÍDIO**

PELOTAS - RS

2014

SHARON DE MELLO FERREIRA

**NÍVEIS SÉRICOS DE NGF (FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL) EM
PACIENTES COM DEPRESSÃO E RISCO DE SUICÍDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Vida e Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Carolina David Wiener.

Co-orientador: Prof. Dr. Jean Pierre Oses.

PELOTAS - RS

2014

Dissertação apresentada como requisito necessário para obtenção título de Mestre em Centro de Ciências da Vida e da Saúde.

SHARON DE MELLO FERREIRA

Dissertação apresentada em ____/____/____

Banca examinadora:

Orientadora: Prof. Dra. Carolina David Wiener

1º Examinador Prof. Dra. Mariane Lopez Molina

2º Examinador Prof. Dr. Alfredo Cardoso Lhullier

Coordenado Prof. Dr. Jean Pierre Oses

Dedicatória,

Ao meu inesquecível pai, meu grande incentivador, meu maior crítico e meu porto seguro a quem devo tudo o que sou até hoje, pois embora não esteja mais entre nós tenho certeza que estaria muito orgulhoso deste meu novo feito, mesmo me falando que não estaria fazendo mais do que minha obrigação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a duas pessoas fundamentais em minha vida, minha avó Dorvalina de Souza Mello e minha mãe Gelci Cléa de Mello Ferreira, pois sem o apoio e o esforço delas eu não haveria de chegar a lugar algum, agradecer pelo carinho, amor, confiança e principalmente paciência e por sempre estarem dispostas a me ajudar em qualquer situação.

Agradecer a toda a minha família pelo carinho e apoio em todas as minhas decisões. Aos meus filhos Chiara e Enzo que me deram um novo sentido na vida depois de uma grande perda insubstituível. Ao meu marido Rodrigo Moraes pela grande paciência e carinho a mim dedicados.

Aos meus orientadores Jean Oses e Carolina Wiener pela dedicação e confiança prestados a mim durante esse período.

Agradecer a todos que me ajudaram direta ou indiretamente a chegar ao final desta caminhada.

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. LISTA DE ABREVIATURAS	9
3. PROJETO DE PESQUISA	10
3.1. INTRODUÇÃO	10
3.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA	11
3.3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3.3.1. DEPRESSÃO E RISCO DE SUICÍDIO	11
3.3.2. NEUROTROFINAS	13
3.4. OBJETIVOS	15
3.4.1. OBJETIVO GERAL.....	15
3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3.5. HIPÓTESES	15
3.6. METODOLOGIA	15
3.6.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	15
3.6.2. AMOSTRA	16
3.6.3. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO E COLETA DE DADOS	16
3.6.4. ANÁLISE BIOQUÍMICA	17
3.6.5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	17
3.6.6. ASPECTO ÉTICO	18
3.7. CRONOGRAMA	18
3.8. ORÇAMENTO	18
3.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
3.10. ANEXOS	22
3.10.1. ANEXO A - RESUMO DOS ARTIGOS RELEVANTES AO TEMA DA PESQUISA ...	22
3.10.2. ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E ENCAMINHAMENTO	27
3.10.3. ANEXO C - QUESTIONÁRIO UCPEL.....	29
3.10.3. ANEXO C - QUESTIONÁRIO MINI	34

4. ARTIGO	35
4.1. RESUMO	37
4.2. ABSTRACT	39
4.3. INTRODUÇÃO	41
4.4. MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.4.1. ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	43
4.4.2. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	44
4.5. RESULTADOS	44
4.6. DISCUSSÃO	45
4.7. CONCLUSÃO.....	48
4.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
4.9. LISTA DE TABELAS	54
TABELA 1.CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM O DIAGNOSTICO.....	54
4.10. LISTA DE FIGURAS	55

1. IDENTIFICAÇÃO

Título: Níveis Séricos de NGF (fator de crescimento neural) em pacientes com depressão e risco de suicídio

Mestranda: Sharon de Mello Ferreira

Orientadora: Prof. Dra. Carolina David Wiener

Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

Programa de Pós-Graduação: Saúde e Comportamento (PPGSC)

Linha de Pesquisa: Neuroquímica e Injúria Cerebral

Data: Outubro 2014

2. LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders

BDNF: *Brain derived neurotrophic fator*

HPA: Hypothalamic-pituitary-adrenal

IEN: Indicador econômico nacional

MINI: *Mini International neuropsychiatric interview*

NAC: Núcleo accumbens

NGF: *Nerve growth factor*

NT-3: Neurotrofinas-3

NT-4: Neurotrofinas-4

OMS: Organização mundial da saúde

RNA: Ácido ribonucléico

SNC: Sistema nervoso central

TDM: Transtorno depressivo maior

3. PROJETO DE PESQUISA

3.1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos distúrbios psiquiátricos de maior prevalência, acometendo aproximadamente 17% da população geral ao longo da vida (SCHMIDT *et al.*, 2011). É caracterizado por diversos sinais e sintomas dentre os quais dois são essenciais: humor rebaixado persistentemente apresentando-se como tristeza, angústia ou sensação de vazio e a redução na capacidade de sentir satisfação e prazer pela vida (BANERJEE *et al.*, 2011). Além disso, indivíduos acometidos pelo TDM apresentam um alto índice de morbidade e mortalidade, com um risco de suicídio correspondente a 15% (MANN, 2002; OMS, 2000).

O suicídio é um grave problema de saúde pública, responsável por cerca de 2% das mortes mundiais, sendo 90% dos casos associados a doenças mentais (DWIVEDI *et al.*, 2005). Na faixa etária dos 15 aos 34 anos, o suicídio está entre as três maiores causas de morte, perdendo apenas para os homicídios e acidentes de trânsito (MANN, 2002; OMS, 2000). Embora as mulheres façam mais tentativas de suicídio que os homens, estes tem uma mortalidade maior em suas tentativas (MANN, 2002; OMS, 2000).

Embora a etiologia da depressão e do risco de suicídio ainda seja desconhecida, muitas teorias têm sido propostas para tentar explicá-los. Recentemente, pesquisas revelaram que a redução de fatores neurotróficos, incluindo o NGF (Fator de Crescimento Neural, do inglês, *Nerve Growth Factor*), parece estar envolvida na gênese deste transtorno. O NGF faz parte do grupo das neurotrofinas com elevada produção no córtex, hipocampo, hipotálamo e medula espinhal (BERSANI *et al.*, 2011). Além disso, esta neurotrofina está relacionada à sobrevivência de neurônios sensoriais, assim como neurônios simpáticos e colinérgicos do gânglio basal, oferecendo proteção contra neurodegeneração (BRANCUCCI *et al.*, 2004).

Estudos experimentais e *post mortem* com vítimas de suicídio têm sugerido que uma menor expressão do NGF, e possivelmente de outros fatores de crescimento, estejam associados à depressão e ao suicídio (DWIVEDI *et al.*, 2005). Além disso, o tratamento com lítio, um estabilizador de humor,

aumentou os níveis de NGF no hipocampo, amígdala, córtex frontal e sistema límbico anterior, enquanto os níveis de NGF no estriado, mesencéfalo, hipotálamo manteve-se inalterado, sugerindo que esta neurotrofinadesempenha um papel fundamental na patofisiologia da depressão e do suicídio (HELLWEG *et al.*, 2002; DWIVEDI *et al.*, 2005).

A busca de marcadores bioquímicos periféricos de doenças psiquiátricas é tema de intensa pesquisa nas neurociências básica e clínicas contemporâneas. Neste contexto, torna-se importante a busca por novos marcadores para o diagnóstico da depressão, incluindo riscos e ideação suicida. A descoberta de novos marcadores pode não só auxiliar no diagnóstico, como também na escolha do tratamento a ser seguido, bem como no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da depressão. Sendo assim, o nosso objetivo é avaliar os níveis séricos de NGF em indivíduos saudáveis e deprimidos com e sem risco de suicídio em uma amostra de base populacional.

3.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica foi realizada, principalmente, na base de dados *Pubmed*, complementada com referências dos artigos encontrados, de cujo conteúdo utilizaram-se 12 estudos. A estratégia de busca está descrita na tabela abaixo.

3.3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.3.1. Depressão e risco de suicídio

O TDM é um transtorno psiquiátrico comum, de alta prevalência, crônico, que compromete o cotidiano das pessoas no relacionamento social, na família, trabalho e comunidade (DUMAN, 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a depressão foi colocada como a principal causa de incapacidade no mundo, afetando atualmente cerca de 350 milhões de pessoas (OMS, 2012).

No TDM, segundo os critérios diagnósticos do episódio depressivo maior pelo DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), deve haver obrigatoriamente presença de humor depressivo ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades durante pelo menos duas semanas, além de outros sintomas adicionais, tais como alterações psicomotoras e de

sono, dificuldades de concentração, variação de peso corporal e perda de energia. Além disso, os indivíduos acometidos pelo TDM podem apresentar pensamentos de morte recorrente, ideação suicida ou tentativa de suicídio (DSM-IV).

Assim como a depressão, o suicídio e/ou risco de suicídio é um grande problema de saúde pública no qual o principal fator de risco é a presença de transtorno mental. Aproximadamente 60% dos casos de suicídio ocorrem em pacientes com transtornos de humor (PANDEY, 2013). Conforme Stefanello (2007), em termos globais, a mortalidade por suicídio aumentou 60% nos últimos 45 anos. Nesse período, os maiores coeficientes de suicídio mudaram de faixa, da população idosa para a jovem.

Dados da OMS (2000) indicam que o suicídio, geralmente, aparece associado a transtornos mentais – sendo que a mais comum, atualmente, é a depressão, responsável por 30% dos casos relatados em todo o mundo. Outros transtornos como o alcoolismo, a esquizofrenia e transtornos de personalidade também são citados como fatores predisponentes (OMS, 2000).

Estudos *post mortem* com vítimas de suicídio tem identificado uma alta taxa de TDM como a principal causa do aumento da mortalidade entre as vítimas de suicídio (MANN 2002; TURECKI, 2005; YONG-KU KIM, 2012). Além disso, fatores de risco neurobiológicos como comportamento agressivo compulsivo, stress e abuso na infância também estão associados ao suicídio (ALLEVA, 2009; PANDEY, 2013).

Apesar da presença de transtornos mentais ser o principal fator de risco, o comportamento suicida é multifatorial, e muitos outros componentes de risco tais como componentes neurobiológicos, psicossociais e genéticos, estão envolvidos no suicídio (MANN, 2002). Nos últimos anos, vários estudos têm examinado a neurobiologia da depressão e do suicídio, entretanto, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são claros (DWIVEDI *et al.*, 2005; CHENG JIANG *et al.*, 2013).

Uma teoria clássica é a hipótese monoaminérgica, que propõe a depressão como consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (BERSANI *et al.*, 2000; CIRULLI *et al.*, 2009). O TDM associa-se à disfunção da atividade destes neurotransmissores, que se encontrariam em baixa

concentração na fenda sináptica (BERSANI *et al.*, 2000). Esta hipótese é reforçada pelo conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, que se baseia, principalmente, no aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (GIOVANNI *et al.*, 2010). Contudo, apresenta dificuldade em explicar a demora no tempo de ação clínico das drogas antidepressivas (PORCELLI *et al.*, 2011; SCHIMIDT *et al.*, 2011).

Mais recentemente, estudos sugerem que os sintomas tanto da depressão assim como no suicídio estão relacionados com uma redução na plasticidade sináptica cerebral, possivelmente resultante da falta de capacidade do cérebro em responder ou adaptar-se a estímulos aversivos (DUMAN 2005; CHENG JIANG *et al.*, 2013). Expressões reduzidas de neurotrofinas nos tecidos, soro e plasma sanguíneo têm sido demonstradas, com normalização destes valores a níveis normais após o tratamento clínico (HASHIMOTO, 2010). Da mesma forma, alterações estruturais do Sistema Nervoso Central (SNC), como diminuição do volume hipocampal e da amígdala também tem sido associado ao TDM (HASHIMOTO, 2010).

3.3.2. Neurotrofinas

As neurotrofinas são um grupo de proteínas relacionadas estruturalmente, as quais controlam a sobrevivência, desenvolvimento e diferenciação das células nervosas (BRANCUCCI *et al.*, 2004). As neurotrofinas não apenas desempenham um papel importante na proliferação celular, migração, diferenciação fenotípica e manutenção do SNC em desenvolvimento, mas também são responsáveis no SNC de adultos pela manutenção da função neuronal, sendo as neurotrofinas, portanto, biologicamente significativas durante toda a vida (DWIVEDI *et al.*, 2005).

Os fatores neurotróficos incluem o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês, *Brain derived neurotrophic factor*), neurotrofinas 3 e 4 (NT-3, NT-4) e NGF, sendo sugerido que estas neurotrofinas possuam um envolvimento direto na patogênese da depressão e do suicídio (BERSANI *et al.*, 2000). Entre estes fatores neurotróficos, o mais amplamente estudado é o BDNF, sendo seus níveis significativamente menores, tanto nos indivíduos suicidas quanto nos com TDM, quando comparados com controles saudáveis (DWIVEDI *et al.*, 2005; KAREGE *et al.*, 2002). Além disso, estudos mostram

que o tratamento com diferentes classes de antidepressivos são capazes de modular os níveis de BDNF e, após 6 a 8 semanas de tratamento, os pacientes apresentam um aumento nos níveis desta neurotrofina (ZANARDINI *et al.*, 2006; GONUL *et al.*, 2005).

Assim como o BDNF, estudos recentes tem demonstrado que pacientes com transtornos psiquiátricos, como TDM, risco de suicídio e esquizofrenia apresentam níveis de NGF significativamente reduzidos no hipocampo e córtex pré-frontal, bem como diminuição no volume destas estruturas (BERSANI *et al.*, 2000). É importante ressaltar que o hipocampo e córtex pré-frontal estão relacionados com a cognição e com a regulação do humor, estando envolvido na fisiopatologia dos distúrbios afetivos e o suicídio (DWIVEDI *et al.*, 2005). Além disso, o hipocampo é a área cerebral afetada precocemente pelo *stress*, um dos principais fatores no comportamento suicida (BERSANI *et al.*, 2000).

Em um estudo pré-clínico, realizado em 2010, demonstrou que o tratamento crônico e agudo com NGF apresentou efeitos antidepressivos, embora com mecanismo de ação desconhecido (OVERSTREET *et al.*, 2010). Já Iannitelli *et al.* (1995) ao estudar os efeitos da terapia eletroconvulsiva em pacientes esquizofrênicos e depressivos observou um aumento nos níveis de NGF, 5-10 minutos após a terapia, retornando aos níveis basais 20 minutos após.

Sendo a depressão um fator importante no comportamento suicida, Dwivedi *et al.* (2005) analisaram os níveis de NGF em vítimas de suicídio com TDM e com outros distúrbios psiquiátricos. Os autores não observaram diferenças nos níveis de NGF entre os grupos, entretanto, ambos apresentavam diferenças significativas quando comparados com controles normais, tanto no córtex pré-frontal como no hipocampo (DWIVEDI *et al.*, 2005).

Por fim, devido ao papel das neurotrofinas na plasticidade e suporte neuronal, os achados de níveis de neurotrofinas reduzidas nos cérebros *post-mortem* de vítimas suicidas sugerem que estas neurotrofinas desempenham um importante papel na etiologia e fisiopatologia do suicídio.

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. Objetivo geral

Avaliar os níveis séricos de NGF em indivíduos saudáveis e deprimidos com e sem risco de suicídio em uma amostra de base populacional.

3.4.2. Objetivos específicos

- Avaliar as concentrações séricas de NGF entre indivíduos com TDM e em um grupo controle sem transtornos de humor oriundo de uma amostra populacional;
- Comparar os níveis séricos de NGF em pacientes deprimidos com risco e sem risco de suicídio, bem como comparar com indivíduos saudáveis (controles populacionais).

3.5. HIPÓTESES

- Os indivíduos com TDM apresentam uma redução nos níveis séricos de NGF quando comparados com o grupo controle;
- Entre os indivíduos com TDM, os que apresentarem risco de suicídio, terão a média dos níveis séricos de NGF menores quando comparados com o grupo TDM sem risco.

3.6. METODOLOGIA

3.6.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal pareado, aninhado a um estudo transversal de base populacional intitulado “Estudo do temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências”, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas, protocolo 2010/15.

3.6.2. Amostra

O estudo envolverá 2348 adultos jovens de 18 a 35 anos, residentes na zona urbana de Pelotas-RS, iniciado em Junho de 2011. A seleção amostral será realizada por conglomerados em múltiplos estágios, para tal, 86 setores censitários foram sorteados sistematicamente e os domicílios entre os setores foram identificados com um pulo sistemático de cinco casas. Após a identificação dos sujeitos dentre os domicílios sorteados, os mesmos serão convidados a participar do estudo.

A partir da entrevista diagnóstica serão selecionados todos os indivíduos deprimidos com risco de suicídio, a partir deste outros dois grupos serão pareados por sexo e idade: o grupo de controle ativo composto por indivíduos que apresentaram episódio depressivo atual, sem risco de suicídio e o grupo de controles populacionais com indivíduos sem história de transtorno psicológico.

O cálculo do tamanho amostral realizado com o objetivo de determinar o tamanho mínimo necessário para que seja detectada uma diferença entre os grupos foi realizado pelo programa Epi-Info, utilizando um intervalo de confiança de 95% e tomando como base a prevalência do risco de suicídio de 2%, estimando uma amostra de 28 indivíduos em cada grupo. Porém, serão analisados todos os indivíduos incluídos neste estudo.

3.6.3. Instrumentos de avaliação e coleta de dados

A coleta de dados será composta por um questionário com questões sociodemográficas (sexo, etnia, idade e escolaridade). A avaliação da classificação econômica foi realizada através do Indicador Econômico Nacional (IEN), instrumento que verifica bens de consumo e escolaridade do chefe da família, gerando uma medida continua que pode ser estratificado de acordo com a amostra estudada ou com os padrões para a população geral, neste estudo o escore foi dividido por tercís da amostra (BARROS e VICTORA, 2005). Para verificar o uso de substâncias psicoativas, uso de tabaco e álcool foi realizado um questionário autoaplicável com perguntas de sim ou não.

Para a avaliação da depressão e do risco de suicídio: os sujeitos serão avaliados por uma entrevista diagnóstica – *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.)(SHEEHAN *et al.*, 1998)– estruturada de acordo com os critérios do DSM-IV e CID-10.

3.6.4. Análise bioquímica

Após a entrevista diagnóstica, os indivíduos serão convidados a realizar uma coleta de sangue, a qual serão coletados 10 mililitros de sangue, através de uma punção venosa na fossa cúbita, em um tubo vacutainer sem anti-coagulante. Após a coleta, o sangue total será imediatamente centrifugado a $4.000 \times g$ por 10 minutos, e o soro resultante será armazenado à -80°C para posterior dosagem.

Para mensurar os níveis séricos de NGF, será utilizado kits comerciais (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA) pela técnica de Elisa (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Os níveis de NGF serão expressos em ng/mL. A leitura das absorvâncias com um comprimento de onda de 450 nm será realizada em um leitor de microplacas Spectramax 190 (Molecular Devices, EUA).

3.6.5. Análises estatísticas

As análises estatísticas serão realizadas nos programas *Graph Pad Prism* 6.0 e *SPSS* 21.0, ambos para Windows. Os níveis séricos de NGF poderão não apresentar uma distribuição gaussiana, sendo assim, antes das análises serão logaritmicamente transformados. Para verificar a consistência entre os grupos, serão utilizados os testes Qui-quadrado e a análise de variância (ANOVA). A comparação entre os níveis de NGF com o grupo de indivíduos deprimidos com risco de suicídio, deprimidos sem risco de suicídio e controle saudável será feita por ANOVA, com *post hoc* através do teste Bonferroni. Para controlar possíveis fatores de confusão será utilizado um modelo ajustado de análise por regressão linear, para tal, associações com $p \leq 0,02$ na análise bruta serão incluídas. Os resultados com valores de $p \leq 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos.

3.6.6. Aspecto ético

Todos os indivíduos que aceitarem participar deste estudo assinarão a um termo de consentimento livre e esclarecido e, quando diagnosticados qualquer transtorno, serão encaminhados para tratamento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Católica de Pelotas sob o protocolo de número 2010/15.

3.7. CRONOGRAMA

Atividade	1º Semestre 2013	2º Semestre 2013	1º Semestre 2014	2º Semestre 2014
Revisão bibliográfica				
Elaboração do Projeto				
Análise bioquímicas				
Coleta dos dados				
Análise dos dados				
Elaboração artigo				
Apresentação artigo				

3.8. ORÇAMENTO

Despesas	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Kit para dosagem de NGF humano	01	4.500,00	4.500,00
Material de coleta de amostras e análises bioquímicas (microtubos, ponteiras e microplacas)	--	1.000,00	1.000,00
Reagentes de grau analítico	--	1.000,00	1.000,00
Total			6.500,00

*Fonte Financiadora: CNPQ

3.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEVA, E. Psychiatric vulnerability suggestions from animal models and role of neurotrophins. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009; 33:525-536.

BANERJEE, R.; GHOSH, K.; MONDAL, A.C. Stress: The Negative Modulator of NGF *Research & Reviews: A Journal of Life Sciences*, 2011; 1(2):1-7.

BERSANI, G; LANNITELLI, A.; FIORE, M.; ANGELUCCI, F.; ALOE, L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Medical Hypotheses*, 2000; 55(3):199–207.

BRANCUCCI, A.; KUCZEWSKI, N.; COVACEUSZACH, S.; CATTANEO, A.; DOMENICI, L. Nerve growth factor favours long-term depression over long-term potentiation in layer II-III neurones of rat visual cortex. *The Journal of Physiology*, 2004; 559:497-506

CHENG, J.; SALTON, S.R. The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Translational Neuroscience*, 2013; 4(1):46-58

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, Texto Revisado. APA, Tradução Brasileira da ARTMED, 2000.

DUMAN, R. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*, 2003.

DUMAN, R.S. Depression a case of neuronal life and death. *Biological Psychiatry*, 2004; 56:140-145.

DWIVEDI, Y.; MONDAL, A.C.; RIZAVI, H.S.; CONLEY, R.R. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biological Psychiatry*, 2005; 58:315-324.

GONUL, A.S.; AKDENIZ, F.; TANELI, F.; DONAT, O.; EKER, C.; VAHIP, S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2005; 255:381-386.

HASHIMOTO, K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 2010;64(4):341-657.

HELLWEG, R.; LANG, U.E.; NAGEL, M.; BAUMGARTNER, A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Molecular Psychiatry*, 2002;7(6):604-608.

IANNITELLI, A.; ALOE, L.; BERSANI, G.; MASELLI, P.; ANGELUCCI, F.; BRACCILAUDIERO, L.; ORSI, P.; PANCHERI, P. Seizure-induced serum NGF levels increase after ECT in psychiatric patients: a first pilot study in man. *Behavior Pharmacology*, 1995; 6:93-94.

KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M.; BERTSCHY, G.; AUBRY, J.M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 2002; 109:143-148.

MANN, J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annual Internal Medicine*, 2002; 136:302-311.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Saúde Mental. *Prevenção do suicídio: um manual para profissionais da saúde em atenção primária*. Genebra, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). World Federation for Mental Health. *Depression: A Global Crisis*. World Mental Health Day, 2012.

OVERSTREET, D.H.; FREDERICKS, K.; KNAPP, D.; BREESE, G.; MCMICHAEL, J. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like properties in rats. *Pharmacological Biochemistry Behavior*, 2010; 94:553-560.

PANDEY, G.N. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disorders*, 2013;15(5):524-541.

PORCELLI, S.; DRAGO, A.; FABBRI, C., SERRETTI, A. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011; 35:1532-1543.

SCHIMIDT, H.D.; SHELTON, R.C.; DUMAN, R.S. Functional biomarkers of depression diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36:2375-2394.

STEFANELLO, S.; CAIS, C.F.; MAURO, M.L.; DE FREITAS, G.V.; BOTEAGA, N.J. Gender differences in suicide attempts: Preliminary results of the multisite intervention study on suicidal behavior (SUPRE-MISS) from Campinas, Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30:139-43.

TURECKI, G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive aggressive behaviors. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 2005; 30:398-408.

VILLANUEVA, R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plasticity*, 2013

YONG-KU, K. Biological prediction of suicidal behavior in patients with major depressive disorder. *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. 2012.

ZANARDINI, R.; GAZZOLI, A.; VENTRIGLIA, M.; PEREZ, J.; BIGNOTTI, S.; ROSSINI, P.M.; GENNARELLI, M.; BOCCHIO-CHIAVETTO, L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *Journal Affect Disorders*, 2006; 91(1):83-86.

3.10. ANEXOS

3.10.1. Anexo A - Resumo dos artigos relevantes ao tema da pesquisa

Tabela 1. Estratégia de revisão bibliográfica

Base de Dados	Descritores	Artigos encontrados	Incluídos no estudo
PubMed	NGF or <i>Nerve Growth Factor</i>	55267	5
PubMed	Depress* and suici*	6	4
PubMed	NGF depress*	217	9
Pubmed	NGF suicid*	18	4
Artigos encontrados nas referências de estudos		7	3
Total estudos incluídos			25

Quadro 1. Seleção de revisões de literatura sobre o assunto.

Título; Autor e ano	Resumo do estudo	Desenho	Resultados
<p>Biological Prediction of Suicidal Behavior in Patients with Major Depressive Disorder</p> <p>Yong-Ku Kim (2012)</p>	<p>Aborda os 3 principais sistemas neurobiológicos na patogênese do comportamento suicida na depressão maior: deficiência no sistema serotoninérgico, hiperatividade do eixo HHA e níveis de fatores neurotróficos diminuídos.</p>	<p>Revisão</p>	<p>A revisão constatou baixos níveis de NGF no hipocampo que foram relacionados com esse comportamento. Baixos níveis de BDNF e serotonina foram encontrados no córtex pré-frontal de indivíduos suicidas</p>
<p>Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders</p> <p>G. Bersani <i>et al.</i> (2009)</p>	<p>Apresenta a importância do NGF na resposta comportamental/neuronal, incluindo alterações cerebrais associadas a disordens psiquiátricas.</p>	<p>Revisão</p>	<p>O estudo focou no papel do NGF na nas doenças psiquiátricas. Modelos animais comprovaram que mudanças na liberação ou síntese e, ainda, na distribuição dos receptores atuam no SNC. Também sugere que existe uma deficiência de NGF na zona cortical em pacientes com disordens neurológicas, alterando sua síntese e utilização.</p>
<p>Depression A Case of Neuronal Life and Death</p> <p>Ronald S. Duman (2004)</p>	<p>Demonstra a alteração no desenvolvimento de novos neurônios no cérebro adulto contribui para a etiologia e tratamento da depressão. Citando que a transcrição gênica e a expressão neurotrófica também devem ser avaliadas, pois influenciam a morfologia neuronal.</p>	<p>Revisão</p>	<p>A hipótese de que a regulação da neurogênese no hipocampo de adultos contribui para o tratamento da depressão é sustentada.</p>
<p>Functional Biomarkers of Depression Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology</p> <p>Heath D Schmidt <i>et al.</i> (2011)</p>	<p>Esta revisão evidencia que fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, fatores endócrinos e marcadores metabólicos contribuem para a patofisiologia da TDM e resposta antidepressiva.</p>	<p>Revisão</p>	<p>O estudo propôs que múltiplos biomarcadores poderiam aumentar o poder de predição de TDM, pois seria possível usar um escore agregado, ou seja, avaliar os resultados como um todo para diagnosticar e classificar a DM em subtipos.</p>

<p>Mechanisms of antidepressant action An integrated dopaminergic perspective</p> <p>S. Porcelli <i>et al.</i> (2011)</p>	<p>Salienta as principais hipóteses que explicam os mecanismos de ação dos antidepressivos na TDM.</p>	<p>Revisão</p>	<p>Os mecanismos de ação dos antidepressivos continuam desconhecidos, assim como a patofisiologia da TDM. No estudo, foi mostrado que uma análise cuidadosa sobre múltiplas interações entre sistemas pode ajudar a formar diferentes teorias. Para isso, o autor tomou como ponto de partida a hipótese dopaminérgica.</p>
<p>Neurobiology of Major Depressive Disorder</p> <p>Rosa Villanueva (2013)</p>	<p>Relaciona a depressão maior com alterações na via de sinalização (como o eixo HPA); a produção de neurotrofinas e fatores de crescimento; a expressão de mRNAs; a produção de citocinas pró-inflamatórias</p>	<p>Revisão</p>	<p>Uma neurogênese deficiente pode estar envolvida com alterações primárias do complexo de sinalização, que inclui: disfunção do eixo HPA, produção deficiente de neurotrofinas, anormalidades na expressão de mRNAs, desregulação de citocinas pro-inflamatórias.</p>
<p>Psychiatric vulnerability suggestions from animal models and role of neurotrophins</p> <p>Enrico Alleva (2009)</p>	<p>Demonstra o papel do NGF e BDNF na modulação da plasticidade cerebral e no comportamento. Relaciona que eventos estressores na infância podem afetar os níveis destes fatores, podendo desregular o eixo HPA e, assim, o desenvolvimento cerebral.</p>	<p>Revisão</p>	<p>Em ratos adultos, o estresse alterou os níveis de NGF (principalmente no hipotálamo e no hipocampo) e isso foi estendido aos humanos. Ou seja, efeitos de longo e curto prazo podem afetar a estrutura e o funcionamento cerebral.</p>
<p>Role of Neurotrophic Factors in the Etiology and Treatment of Mood Disorders</p>	<p>Artigo abordando a hipótese neurotrófica da depressão maior e do efeito dos antidepressivos nos mecanismos celulares e nas vias de sinalização responsáveis por esses efeitos.</p>	<p>Revisão</p>	<p>O autor conclui que os fatores neurotróficos são influenciados pelo estresse e pela depressão e que isso pode ser revertido por</p>

Ronald S. Duman (2003)			antidepressivos
The Role Of Neurotrophins In Major Depressive Disorder Cheng Jiang <i>et al.</i> (2013)	Apresenta o papel das neurotrofinas em geral na modulação do comportamento depressivo e a resposta ao tratamento antidepressivo.	Revisão	Os níveis de neurotrofinas nos pacientes deprimidos estão diminuídos. Com uso de antidepressivos estes voltam ao normal.

Quadro 2. Seleção de artigos

Título, autor, ano e país	População	Instrumentos	Metodologia	Resultados	Limitações
<p>Stress The Negative Modulator of NGF</p> <p>Ritabrata Banerjee <i>et al.</i></p> <p>Índia (2011)</p>	<p>30 ratos Srague-Dawley machos com 2 meses.</p>	<p>O efeito estressor foi produzido através de 60 choques inesperados nas patas, com uma luz precedendo o choque (42 dias). Todos os ratos eram submetidos a um teste de fuga, pesados diariamente. Foram anestesiados com ketamina e xylazina, administrada de maneira intraperitoneal.</p>	<p>Depois da morte, a adrenal foi pesada e utilizada como parâmetro indireto para medir a ativação do eixo HPA.</p> <p>Os níveis de NGF foram analisados pelo anti-NGF sandwich-ELISA, utilizando o hipocampo dos ratos.</p>	<p>O peso corporal dos ratos estressados diminuiu, e o peso da adrenal aumentou, quando comparados aos controles. Os ratos sob estresse tiveram uma diminuição de NGF no hipocampo quando comparados ao controle. O tempo de fuga dos ratos estressados foi maior.</p>	<p>O autor não especifica a quantidade de controles e de ratos sob estresse. O tempo de indução de estresse, segundo o próprio autor, foi curto.</p>
<p>Suicide Brain Is Associated with Decreased Expression of Neurotrophins</p> <p>Yogesh Dwivedi <i>et al.</i></p> <p>Estados Unidos (2005)</p>	<p>28 suicidas e 21 controles.</p>	<p>O mRNA de NGF, NT-3, NT-4/5 e NSE foi mensurado por RT-PCR.</p> <p>Os níveis de beta-NGF, NT-3 e NT-4/5 também foram mensurados por ELISA.</p>	<p>Estudo <i>postmortem</i>, onde os tecidos cerebrais foram obtidos no banco <i>Brain collection program of Maryland psychiatric research center</i></p>	<p>O autor observou que o mRNA e o níveis de NGF, NT3 e NT4/5 estavam diminuídos no hipocampo de vítimas suicidas (quando comparado ao controle). Já no córtex pré-frontal, somente o NGF estava diminuído.</p>	<p>Não foi avaliado o transtorno psiquiátrico</p>

3.10.2. Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DE COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações sobre o estudo ao participante.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Qual é o objetivo da pesquisa?

O objetivo desta pesquisa é avaliar as relações do temperamento com características psicológicas. Psiquiátricas, sociais e neurobiológicas a partir de abordagens experimentais. Dessa forma, pretendemos estabelecer e entender melhor as conexões entre traços de temperamento/personalidade e pessoas com e sem transtornos mentais.

Como o estudo será realizado?

Se aceitar fazer parte deste estudo, será entrevistado(a) em um único momento em seu domicílio e será realizada a coleta de sangue do seu braço, na qual será retirado 10 ml de sangue como objetivo de relacionar substâncias presentes em seu sangue com algumas características psicológicas. Esta coleta será realizada pela manhã por pesquisadores da área de saúde devidamente treinados para tal função.

Existem riscos em participar?

Os riscos ao participar são mínimos. Não compromete a sua saúde. A coleta de sangue pode causar mal-estar passageiro ou manchar o local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento deste.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos de humor, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. A saber, o melhor tratamento médico para essas condições é o tratamento com medicamentos, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro. Caso você apresente algum transtorno de humor, você pode se beneficiar pelo tratamento proposto pela equipe de pesquisa que lhe é oferecido sem nenhum custo de formar rápida.

Quais os meus direitos?

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

Eu, _____, declaro que concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Assinado pelo Entrevistado _____

Data: ____/____/____

Assinado pelo Pesquisador _____

Para maiores informações entre em contato com Jerônimo Branco pelos telefones 84038723, 81090937, 21288404.

Coordenador do projeto Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

Encaminhamento médico.
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas

ENCAMINHAMENTO PSICOLÓGICO OU PSIQUIÁTRICO

Eu, _____, confirmo que fui orientado(a) à procurar acompanhamento psicológico ou psiquiátrico pelo(a) entrevistador(a) que esteve na minha residência.

O(a) entrevistador(a) sugeriu que buscasse o seguinte local:

() Ambulatório de Saúde Mental do Centro de Especialidades (até 17 anos de idade.

Rua Voluntários da Pátria, 1428, Centro)

() Hospital Espírita de Pelotas (com risco de suicídio)

*() Laboratório de Pesquisa do Hospital Universitário São Francisco de Paula
(transtornos de humor. Rua Marechal Deodoro, 1123)*

Se for encaminhado para HUSFP preencher:

Nome: _____ Telefones: _____ Setor: _ _ _ _

—

3.10.3. Anexo C - Questionário UCPEL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

QUEST _____ Setor: _____ Pessoa: _____

1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino (2) masculino

2. Qual é a tua idade? _____ em anos completos

3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)

(1) branca

(2) preta

(3) mulata

(4) amarela

(5) indígena

4. Qual a escolaridade do chefe da família? (chefe da família = pessoa de maior renda)

(1) nenhuma ou até 3ª 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

6. Quantos banheiros existem na casa? (Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira). _____ banheiros (00) Caso não tenha banheiro

NESTE DOMICÍLIO TÊM, E SE TÊM: QUANTOS?

7. Televisão: (0) (1) (2) (3) (4 ou +)

8. Automóvel (de uso particular): (0) (1) (2) (3) (4 ou +)

NESTE DOMICÍLIO TÊM? (em condições de uso)

9. Rádio: (0) não (1) sim

10. Geladeira ou freezer: (0) não (1) sim

11. Videocassete ou DVD: (0) não (1) sim

12. Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho): (0) não (1) sim

13. Forno de micro-ondas: (0) não (1) sim

14. Telefone fixo (não considerar celular): (0) não (1) sim

15. Microcomputador: (0) não (1) sim

16. Aparelho de ar condicionado: (0) não (1) sim 92 **17. Até a série que tu completaste na escola, são quantos anos de estudo?**

(00) se nunca estudou ___ anos completos.

18. Qual o teu estado civil?

(0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado

19. Estás trabalhando atualmente?

(0) não (1) sim (8) Nunca trabalhou

20. Tu tens pais separados?

(0) não (1) sim

23. Tu tens filhos? SE SIM: Quantos?

(00) Não tem filhos (*pule para questão 27*) ___ filhos

24. Com quantos anos tiveste o primeiro filho? ___ anos (88) NSA

❖ **Agora vamos falar sobre prática de atividade física.** (*se o entrevistado tiver menos de 18 anos, pule para a questão 40*)

27. Você faz atividade física regularmente?

(0) Não (1) Sim (*pule para a questão 29*)

28. Qual o principal motivo para tu NÃO fazeres atividade física REGULARMENTE?

(01) Falta de tempo

(02) Falta de dinheiro

(03) Cansaço, preguiça

(04) Falta de companhia

(05) Falta de local apropriado

(06) Lesão, doença ou restrição médica

(07) Não precisa/não gosta

() Outro. Qual? _____

(88) Não se aplica

29. Qual o principal motivo para tu fazeres atividade física REGULARMENTE?

(01) Importante para a saúde/bem-estar

(02) Por problema(s) de saúde/doença

(03) Recomendação/orientação médica

(04) Preparo físico/condicionamento

(05) Emagrecimento/perda de peso

(06) Beleza/estética/manter a forma

(07) Porque gosta/por diversão ou lazer

() Outro. Qual? _____

(88) Não se aplica 93

❖ **As seguintes perguntas referem-se às atividades físicas que você fez nos últimos sete dias, unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer.**

30. Desde <dia da semana> passada, quantos dias tu caminhastes por, "pelo menos, 10 minutos seguidos" no seu tempo livre? *(não considere as caminhadas para ir ou voltar do seu trabalho ou escola)* (0) Nenhum *(pule para a questão 32)* ___ dias na semana

31. Nos dias em que tu caminhaste no seu tempo livre, quanto tempo no total tu gastou em minutos por dia? ___ ___ minutos (888) Não se aplica

❖ **A próxima pergunta é sobre atividade física FORTE.**

Atividades física "fortes" é aquela que precisa de um grande esforço físico e que fazem você respirar "muito" mais forte que o normal (não considere as atividades feita no trabalho)

32. Desde <dia da semana> passada, quantos dias tu fez atividades FORTES no teu tempo livre, por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica/academia, nadar rápido ou pedalar rápido? (0) Nenhum *(pule para a questão 34)* ___ dias na semana

33. Nos dias em que tu fizeste estas atividades FORTES no teu tempo livre, quanto tempo no total tu gastaste em minutos "por dia"? ___ ___ minutos (888) Não se aplica

❖ **A próxima pergunta é sobre atividade física MÉDIA.**

Atividades física "média" é aquela que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar "um pouco" mais forte que o normal (não considere as atividades feita no trabalho)

34. Sem considerar as caminhadas, desde <dia da semana> passada, quantos dias tu fez atividades MÉDIAS no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis?

(0) Nenhum *(pule para a questão 36)* ___ dias na semana

35. Nos dias em que tu fizeste atividades MÉDIAS no seu tempo livre, quanto tempo no total tu gastaste em minutos "por dia"? ___ ___ minutos (888) Não se aplica

❖ **Agora vamos falar sobre deslocamento. Pense em qualquer tipo de caminhada ou pedalada nos últimos sete dias, para ir de um lugar para outro.**

36. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (Não incluir o pedalar por lazer ou exercício)

(0) Nenhum (*pule para a questão 38*) ___ dias na semana

37. Nos dias em que você pedala quanto tempo no total você pedalou por dia, para ir de um lugar para outro em minutos? ___ ___ minutos (888) Não se aplica 94

38. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (Não incluir caminhadas por lazer ou exercício)

(0) Nenhum (*pule para a questão 40*) ___ dias na semana

39. Nos dias em que você caminha quanto tempo no total você caminha por dia para ir de um lugar para outro em minutos? ___ ___ minutos (888) Não se aplica

❖ **Agora vamos falar sobre alguns aspectos de tua saúde.**

40. Tu tens algum problema de saúde?

(0) não (*pule para a questão 42*) (1) sim **SE SIM: 41. Qual a doença?** _____

Qual a doença? _____

Qual a doença? _____

SE SIM: 41. Qual a doença? _____

Qual a doença? _____

Qual a doença? _____

45. Nos últimos 30 dias, tu tomaste alguma medicação?

(0) não (1) sim

SE SIM: Qual a medicação?

Medicação 1: _____

Medicação 2: _____

Medicação 3: _____

Medicação 4: _____

***As seguintes questões referem-se ao uso de algumas substancias.**

06. Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?

(0) Não (1) Sim

07. As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim

08. Você se sente chateado pela maneira como você costuma tomar bebidas alcoólicas? (0) Não (1)

Sim

09. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? (0) Não (1)

Sim

10. No último mês você utilizou alguma destas substancias?

a) Maconha (0) Não (1) Sim

b) Cocaína (0) Não (1) Sim

c) crack (0) Não (1) Sim

11. Atualmente, você fuma pelo menos um cigarro por semana?

(0) Não (1) Sim

12. SE FUMA: Quantos cigarros você fuma por dia? ___ ___ cigarro/dia (00) Menos de 1 cigarro por dia

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview
English Version 5.0.0

DSM-IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière - Paris - FRANCE.

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa - USA.

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

All rights reserved. No part of this document may be reproduced or transmitted in any form, or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, or by any information storage or retrieval system, without permission in writing from the authors. Researchers and clinicians working in nonprofit or publicly owned settings (including universities, nonprofit hospitals, and government institutions) may make copies of a M.I.N.I. instrument for their own clinical and research use.

M.I.N.I. 5.0.0 English version / DSM-IV / current (August 1998)

4. ARTIGO

Alterações dos níveis séricos de NGF em pacientes com depressão e risco de suicídio

Sharon de Mello Ferreira, Fernanda Pedrotti Moreira, Guilherme Bittencourt,

Karen Jansen, Luciano Dias de Mattos Souza, Diogo Rizzato Lara, Luiz Valmor

Portela, Ricardo Azevedo da Silva, Carolina David Wiener*, Jean Pierre Oses.

***Autor Correspondente:**

Dr. Carolina David Wiener

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

Universidade Católica de Pelotas

Rua Gonçalves Chaves 377 - sala 411 prédio C

Centro

Pelotas - RS – Brasil

96020-380

Telefone: +55 53 2128-8404

Fax: +55 53 2128-8298,

Email: carolinawiener@gmail.com

4.1. RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos distúrbios psiquiátricos de maior prevalência que acomete em aproximadamente 17% da população geral ao longo da vida. As neurotrofinas, dentre elas o fator de crescimento neural (NGF), são um grupo de proteínas relacionadas estruturalmente, as quais controlam o desenvolvimento e a diferenciação das células nervosas que desempenham um papel importante na proliferação celular, migração, diferenciação fenotípica e manutenção do sistema nervoso central em desenvolvimento. Devido ao importante papel das NGF na plasticidade e suporte neuronal, sugere-se que o NGF desempenha um importante papel na etiologia e fisiopatologia do suicídio. Portanto o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de NGF em indivíduos saudáveis e deprimidos com e sem risco de suicídio de uma amostra de base populacional. O estudo envolveu 47 indivíduos para compor o grupo com depressão maior e risco de suicídio. Outros dois grupos, de 47 indivíduos cada, foram pareados por sexo e idade: o grupo controle ativo foi composto por aqueles que apresentaram episódio depressivo atual, sem risco de suicídio; enquanto o grupo controle populacional contemplou os indivíduos sem história de transtorno afetivo. O estudo foi realizado por um questionário com questões sociodemográficas (sexo, etnia, idade e escolaridade). Os níveis séricos de NGF foram analisados através da técnica de ELISA. A comparação entre os níveis de NGF com o grupo de indivíduos deprimidos com risco de suicídio, deprimidos sem risco de suicídio e controle populacional foi realizada por ANOVA, com *post-hoc* através do teste Bonferroni. Os níveis de NGF foram significativamente menores ($p < 0.001$) nos grupos com depressão maior e depressão maior com risco de suicídio

(92.39±41.21ng/mL e 100.99±35.08ng/mL, respectivamente) quando comparados ao grupo controle (149.81±65.94ng/mL). Concluímos que a redução dos níveis de NGF podem ser utilizados como um marcador de estado em TDM, em comparação com os de indivíduos saudáveis.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior, Neurotrofinas, NGF, Risco de suicídio

4.2. ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is one of the most prevalent psychiatric disorders that affect approximately 17% of the population in a lifetime. Neurotrophins (NGF) are a group of structurally related proteins, which control the development and differentiation of nerve cells that play a role in cellular migration proliferation, differentiation and phenotypic maintenance central nervous system development. Thus, the role of NGF in neuronal plasticity and support, may suggests that these NGF plays an important action in the etiology and pathophysiology of suicide individuals. Therefore, the aim of this study was to evaluate serum levels of NGF in healthy and depressed person with and without suicide risk in a population-based sample of individuals. This study was performed 47 individuals with current depressive episode and suicide risk without a history of mania, and allocated to major depression and suicide risk groups. Two groups of 47 individuals each, were matched by sex and age: the active control group was composed of those with current depressive episode without risk of suicide; while the population control group included individuals with no history of affective disorder. This study was conducted by a questionnaire with demographic questions (gender, ethnicity, age and education level). After the diagnostic interview, a collection of blood from each individual was performed. Measurement of serum levels of NGF by ELISA. The comparison between the levels of NGF with the group of depressed individuals at risk for suicide without a depressed suicide risk and healthy control was performed by ANOVA with Bonferroni through *post-hoc* test.. NGF levels were significantly lower ($p < 0.001$) in the groups with major depression and major depression with suicide risk ($92.39 \pm 41.21 \text{ ng / mL}$ and $100.99 \pm 35.08 \text{ ng / mL}$,

respectively) compared to the control group (149.81 ± 65.94 ng / ml). In conclusion, our study demonstrates that reducing the levels of NGF can be used as a marker TDM, compared with healthy individuals.

Keywords: Major depressive disorder, Neurotrophins, NGF, Suicide risk

4.3. INTRODUÇÃO

Fator de crescimento neural (NGF, do inglês *Nerve growth factor*) é um importante membro do grupo das neurotrofinas, produzida principalmente, no córtex, hipocampo e no hipotálamo, mas também no sistema nervoso periférico e sistema imunitário (BERSANI *et al.*, 2011). As neurotrofinas, de forma geral, são expressas principalmente no sistema nervoso central (SNC), e são responsáveis por regular a sobrevivência, crescimento, diferenciação, bem como a manutenção neuronal e neurogênese (BRANCUCCI *et al.*, 2004; DWIVEDI *et al.*, 2005). As neurotrofinas não apenas desempenham um papel importante na proliferação celular, migração, diferenciação fenotípica e manutenção do SNC em desenvolvimento, mas também são responsáveis no SNC de adultos pela manutenção da função neuronal, sendo as neurotrofinas, portanto, biologicamente significativas durante toda a vida (DWIVEDI *et al.*, 2005). Entre estes fatores neurotróficos estão o GDNF (Fator Neurotrófico Derivado da Glia, do inglês, *Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor*), o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês, *Brain derived neurotrophic factor*) e o NGF.

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos distúrbios psiquiátricos de maior prevalência, acometendo aproximadamente 17% da população geral ao longo da vida (SCHMIDT *et al.*, 2011). Estudos têm demonstrado anormalidades estruturais em algumas regiões do cérebro em pacientes com transtornos psiquiátricos e de vítimas de suicídio. Indivíduos portadores de depressão apresentam um alto índice de morbidade e mortalidade, com um risco de suicídio correspondente a 15% (MANN, 2002; OMS, 2000). Portanto, o TDM é um transtorno psiquiátrico comum, de alta prevalência, crônico, que compromete o cotidiano das pessoas no relacionamento social, na família, trabalho e comunidade (DUMAN, 2004).

Os fatores neurotróficos incluem o BDNF, neurotrofinas 3 e 4 (NT-3, NT-4) e NGF, sendo sugerido que estas neurotrofinas possuam um envolvimento direto na patogênese da depressão e do suicídio (BERSANI *et al.*, 2000). Entre estes fatores neurotróficos, o mais amplamente estudado é o BDNF, sendo seus níveis significativamente menores, tanto nos indivíduos suicidas quanto nos com TDM, quando comparados com controles saudáveis (DWIVEDI *et al.*,

2005; KAREGE *et al.*, 2002). Recentemente tem sido sugerido que as neurotrofinas estão envolvidas na patofisiologia dos transtornos psiquiátricos, principalmente o BDNF, sendo encontrados níveis séricos reduzidos na depressão maior. Estudos associando os níveis de NGF na depressão e no risco de suicídio ainda são escassos e contraditórios. Um estudo clínico encontrou níveis reduzidos de NGF em pacientes com depressão maior quando comparados a controles saudáveis (XIONG *et al.*, 2011). Por outro lado, estudos não encontraram diferença significativa entre os níveis de NGF e depressão (ZIEGENHORN *et al.*, 2007; CIRULLI e ALLEVA, 2009).

Um estudo post mortem com vítimas de suicídio, encontrou uma diminuição nos níveis de NGF no hipocampo de suicidas quando comparado a controles saudáveis (BANERJEE *et al.*, 2013). Banerjee *et al.* (2013) avaliaram BDNF, NGF, e seus receptores cognatos TrkB e TrkA, tanto a proteína e mRNA níveis quantitativos no hipocampo de participantes que morreram por suicídio e controles saudáveis não psiquiátricos em nível molecular. Eles concluíram que os indivíduos suicidas mostraram uma redução estatisticamente significativa nos níveis de proteína de BDNF, NGF, e os seus receptores cognatos no nível de RNAm. Assim, suas conclusões são de particular relevância para a compreensão da base neuroquímica do suicídio descreveu os mecanismos moleculares destas alterações neuroquímicas associadas ao estresse. Além disso, o tratamento com alguns antidepressivos parecem alterar os níveis de NGF, tanto em estudos clínicos como experimentais (HELLWEG *et al.*, 2008; HASSANZADEH e RAHIMPOUR, 2011).

O papel das neurotrofinas na plasticidade e suporte neuronal, e os achados de níveis de neurotrofinas reduzidas nos cérebros *post-mortem* de vítimas suicidas sugerem que estas neurotrofinas desempenham um importante papel na etiologia e fisiopatologia do suicídio. Desta forma, o objetivo do presente estudo é avaliar as alterações nos níveis séricos de NGF em indivíduos com depressão maior, com e sem risco de suicídio, a fim de investigar um possível envolvimento das neurotrofinas na patofisiologia da depressão e suicídio, bem como auxiliar na detecção precoce deste transtorno e no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

4.4. MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento trata-se de um estudo transversal pareado, aninhado a um transversal de base populacional, envolvendo adultos jovens de 18 a 35 anos, residentes na zona urbana de Pelotas-RS. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Católica de Pelotas sob o protocolo de número 2010/15. A amostra do estudo populacional foi composta por 2.348 adultos jovens, durante o período de Junho de 2011 a Outubro de 2012. A seleção amostral foi realizada por conglomerados em múltiplos estágios, para tal, 86 setores censitários foram sorteados sistematicamente e os domicílios entre os setores foram identificados com um pulo sistemático de cinco casas. Após a identificação dos sujeitos dentre os domicílios sorteados, os mesmos foram convidados a participar do estudo e assinaram a um termo de consentimento livre e esclarecido.

A coleta de dados foi composta por um questionário autoaplicável que aferiu questões sócio demográficas e uso de substâncias psicoativas. Além disso, os sujeitos foram avaliados por uma entrevista diagnóstica – *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (SHEEHAN *et al.*, 1998)– estruturada de acordo com os critérios do DSM-IV e CID-10.

A partir da entrevista diagnóstica foram selecionados todos os indivíduos com episódio depressivo atual e risco de suicídio, sem história de mania (hipo), totalizando 47 indivíduos para compor o grupo com TDM e risco de suicídio. Outros dois grupos, de 47 indivíduos cada, foram pareados por sexo e idade: o grupo controle ativo foi composto por aqueles que apresentaram TDM, sem risco de suicídio; enquanto o grupo controle populacional contemplou os indivíduos sem história de transtorno afetivo.

4.4.1. Análise Bioquímica

Após a entrevista diagnóstica, os indivíduos foram convidados a realizar uma coleta de sangue, a qual foram coletados 10 mililitros de sangue, através de uma punção venosa na fossa cúbita, em um tubo vacutainer sem anti-coagulante. Após a coleta, o sangue total foi imediatamente centrifugado a 4.000 x g por 10 minutos, e o soro resultante foi armazenado à -80°C para

posterior dosagem. Para mensurar os níveis séricos de NGF, foi utilizado kits comerciais (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA) pela técnica de Elisa (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Os níveis de NGF foram expressos em ng/mL, sendo a leitura das absorvâncias com um comprimento de onda de 450 nm realizada com um leitor de microplacas Spectramax 190 (Molecular Devices, EUA). Os níveis séricos de NGF foram expressos em pg

4.4.2. Análises Estatísticas

Os níveis séricos de NGF apresentaram uma distribuição gaussiana. Para verificar a consistência entre os grupos, foram utilizados os testes Qui-quadrado e a análise de variância (ANOVA). A comparação entre os níveis de NGF com o grupo de indivíduos com depressão maior, depressão maior e risco de suicídio e controle saudável foi feita por ANOVA, com *post hoc* através do teste Bonferroni. Os níveis séricos de NGF foram apresentados por média e desvio padrão.

Para controlar possíveis fatores de confusão foi utilizado um modelo ajustado de análise por regressão linear, para tal, associações com $p \leq 0,20$ na análise bruta foram incluídas. Os resultados com valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram realizadas nos programas *Graph Pad Prism* 6.0 e *SPSS* 21.0, ambos para Windows.

4.5. RESULTADOS

Conforme demonstrado na Tabela 1, a amostra apresentou-se homogênea, não sendo encontradas diferenças entre os grupos para sexo ($p = 1.000$), etnia ($p = 0.400$) e idade ($p = 0.996$). No entanto, o índice socioeconômico foi diferente estatisticamente, com a maioria dos indivíduos do grupo controle na classe média, do grupo com depressão maior na classe alta e do grupo depressão maior com risco de suicídio na classe baixa ($p = 0.03$). Os anos de escolaridade foi maior no grupo com depressão maior (11.02 ± 2.84 ng/mL) quando comparados aos grupos controle (10.72 ± 3.64 ng/mL) e depressão maior com risco de suicídio (8.70 ± 4.17 ng/mL; $p=0.004$).

Os níveis de NGF foram significativamente menores nos grupos com depressão maior e depressão maior com risco de suicídio ($F = 18.58$, $p \leq 0.001$, ANOVA), com níveis médios de 92.39 ± 41.21 ng/mL e 100.99 ± 35.08 ng/mL, respectivamente, quando comparados ao grupo controle, 149.81 ± 65.94 ng/mL, através do teste ANOVA. O teste post-hoc de Bonferroni para comparações múltiplas revelou uma diferença significativa entre o grupo controle e depressão maior ($p \leq 0.001$) e com o grupo depressão maior com risco de suicídio ($p \leq 0.001$). No entanto, não houve diferença nos níveis de NGF entre o grupo depressão maior e o grupo depressão maior com risco de suicídio ($p = 1.000$) (Figura 1).

Ajustando para as variáveis sócio demográficas (anos de escolaridade e índice socioeconômico) através de uma regressão linear, houve alteração nos níveis de NGF observados nos indivíduos do grupo controle, depressão e depressão maior com risco de suicídio ($p = 0.004$, dados não demonstrados, regressão linear).

4.6. DISCUSSÃO

Neste estudo observamos uma diminuição significativa nos níveis séricos de NGF em indivíduos com depressão e depressão com risco de suicídio quando comparados ao controle populacional saudável. Baixos níveis de NGF no hipocampo e baixos níveis de BDNF e serotonina foram encontrados no córtex pré-frontal de indivíduos suicidas, influenciando assim os principais sistemas neurobiológicos da patogênese do comportamento suicida e o aparecimento de depressão (YONG-KU, 2012). Além disso, fatores de risco neurobiológicos como comportamento agressivo compulsivo, stress e abuso na infância também estão associados ao suicídio (ALLEVA, 2009; PANDEY, 2013). Em concordância, Duman (2004) demonstrou que a alteração no desenvolvimento de novos neurônios no cérebro adulto, com análises da transcrição gênica e expressão neurotrófica, influenciam a morfologia neuronal para a etiologia e tratamento da depressão.

A relevância do NGF na resposta comportamental e neuronal, incluindo alterações cerebrais associadas à enfermidade psiquiátrica vem sendo estudado com grande abrangência. Bersani *et al.* (2000) utilizou modelos

experimentais que comprovaram que mudanças na liberação ou síntese e, ainda, na distribuição dos receptores de NGF atuam no SNC. Além disso, também sugere que existe uma deficiência de NGF na zona cortical em pacientes com desordens neurológicas, alterando sua síntese e utilização. Em contraste. Apesar de observarmos uma redução nos níveis séricos de NGF, não houve diferença significativa nos indivíduos deprimidos com ou sem risco de suicídio, demonstrando que a presença do risco para o suicídio não interfere nos níveis de NGF.

Fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, fatores endócrinos e marcadores metabólicos contribuem para a patofisiologia da TDM e resposta antidepressiva (PORCELLI *et al.*, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2011). Villanueva (2013) relaciona a depressão maior com alterações na via de sinalização, podendo estar envolvida com alterações primárias do complexo de sinalização, que inclui: disfunção do eixo hipotalâmico hipofisiário, produção deficiente de neurotrofinas, anormalidades na expressão de mRNAs, desregulação de citocinas pro-inflamatórias.

A expressão BDNF é diminuída pelo stress e TDM, sendo aumentada nos casos de depressão porém normalizada em pacientes tratados com antidepressivos. Estudos relatam que o BDNF age como um "biomarcador" e também um potencial alvo para o tratamento de TDM (CASTREN E RANTAMÄKI, 2010). O hipocampo recebe sinalização do eixo hipotalâmico hipofisiário que modula respostas ao estresse, sendo importante na cognição e memória emocional (McEWEN, 2005). Estudos revelaram que a proteína BDNF é aumentada no núcleo accumbens (NAC) de tecidos de pacientes humanos com MDD (KRISHNAN *et al.*, 2007). Entretanto, não existem muitos estudos que avaliam os níveis de NGF. Durante nosso estudo podemos observar que o NGF esteve associado à depressão. As concentrações séricas de NGF e BDNF em pacientes deprimidos, antes e depois do tratamento antidepressivo sofrem alterações com o resultado de terapia antidepressiva utilizada, ao invés de ser uma característica geral da resposta ao tratamento com antidepressivos (HELLWEG *et al.*, 2008). Recentemente, Martino *et al.* (2013) investigaram os níveis de NGF em pacientes com TDM ao tratamento com antidepressivos e concluíram que os níveis básicos de NGF encontrado em pacientes com TDM

diminui durante o tratamento, possivelmente refletindo um comprometimento funcional na neuroplasticidade do estresse adaptativo em transtornos depressivos.

Em um estudo pré-clínico, realizado em 2010, demonstrou que o tratamento crônico e agudo com NGF apresentou efeitos antidepressivos, embora com mecanismo de ação desconhecido (OVERSTREET *et al.*, 2010). Já Iannitelli *et al.* (1995) ao estudar os efeitos da terapia eletroconvulsiva em pacientes esquizofrênicos e depressivos observou um aumento nos níveis de NGF, 5-10 minutos após a terapia, retornando aos níveis basais 20 minutos após. Sendo a depressão um fator importante no comportamento suicida, Dwivedi *et al.* (2005) analisaram os níveis de NGF em vítimas de suicídio com TDM e com outros distúrbios psiquiátricos. Os autores não observaram diferenças nos níveis de NGF entre os grupos, entretanto, ambos apresentavam diferenças significativas quando comparados com o grupo controle, tanto no córtex pré-frontal como no hipocampo (DWIVEDI *et al.*, 2005). Estudos envolvendo o mecanismo de ação do NGF tornam-se necessários para um melhor entendimento de transtornos depressivos em pacientes com risco de suicídio. Alleva (2009) demonstrou que eventos estressores na infância podem afetar os níveis de NGF e BDNF na modulação da plasticidade cerebral e no comportamento, podendo desregular o eixo hipotalâmico hipofisário e, assim, o desenvolvimento cerebral. Assim, o NGF pode ações preditivas de eficácia antidepressiva e comportam-se de forma semelhante a partir de outros antidepressivos bem conhecidos, entretanto, ainda não possui um mecanismo de ação esclarecido.

A incidência de TDM é duas vezes maior nas mulheres em comparação com os homens, embora a razão para esta diferença é atualmente desconhecida (BECKER *et al.*, 2007). Neste estudo observamos que o aparecimento de TDM e TDMR-S não é relacionado ao gênero do indivíduo. Pesquisas demonstram que identificar alvos diretos para a terapia de TDM deve ser realizada o mais rapidamente possível e de forma eficaz. O TDM tem um componente genético de aproximadamente 50%, o que indica que os efeitos ambientais são uma contribuição significativa para desencadear a doença (SHELTON, 2007).

Dwivedi *et al.* (2005) avaliou tecidos cerebrais de 28 suicidas obtidos do banco *Brain collection program of Maryland psychiatric research center* e determinou os níveis de mRNA de NGF, NT-3, NT-4/5 e NSE através das técnicas da reação de RT-PCRe por ELISA. O autor observou que o mRNA e o níveis de NGF, NT3 e NT4/5 estavam diminuídos no hipocampo de vítimas suicidas, porém no córtex pré-frontal, somente o NGF estava diminuído. Entretanto, durante a realização das análises e da avaliação da história clínica de cada indivíduo, não foi avaliado o transtorno psiquiátrico.

Xiong *et al.* (2011), avaliaram níveis séricos de NGF e IL-2 para examinar a eficácia de diagnóstico e capacidade de previsão de biomarcadores em relação com o diagnóstico da esquizofrenia. A eficiência no diagnóstico de NGF combinado e IL-2 apresentou-se elevada em pacientes com esquizofrenia comparados com pacientes saudáveis. Níveis séricos de NGF e IL-2 podem ser utilizados como promissores marcadores na triagem ou diagnóstico para a esquizofrenia e pode ser um complemento útil para a avaliação clínica. Expressões reduzidas de neurotrofinas nos tecidos, soro e plasma sanguíneo têm sido demonstradas, com normalização destes valores a níveis normais após o tratamento clínico (HASHIMOTO, 2010). Da mesma forma, alterações estruturais do SNC, como diminuição do volume do hipocampo e da amígdala também tem sido associado ao TDM (HASHIMOTO, 2010).

4.7. CONCLUSÃO

Concluimos no presente estudo que: (1) O índice socioeconômico foi diferentes em indivíduos do grupo com depressão maior na classe alta e do grupo depressão maior com risco de suicídio na classe baixa, (2) Os anos de escolaridade foi maior no grupo com depressão maior, (3) Os níveis séricos de NGF foram significativamente menores nos grupos com depressão maior e depressão maior com risco de suicídio, e (4) comparações múltiplas revelou uma diferença significativa entre o grupo controle e depressão maior e com o grupo depressão maior com risco de suicídio.

Em conclusão, nosso estudo mostra que a redução dos níveis de NGF podem ser utilizados como um marcador de estado em TDM, em comparação com os de indivíduos saudáveis.

4.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEVA, E.; FRANZIA, N. Psychiatric vulnerability: suggestions from animal models and role of neurotrophins. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009; 33(4):525-536.

BANERJEE, R.; GHOSH, K.; MONDAL, AC. Stress: The Negative Modulator of NGF *Research & Reviews: A Journal of Life Sciences*, 2011; 1(2):1-7.

BANERJEE, R.; GHOSH, A.K.; GHOSH, B.; BHATTACHARYYA, S.; MONDAL, A.C. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 2013;6:1-11.

BECKER, J.B.; MONTEGGIA, L.M.; PERROT-SINAL, T.S.; ROMEO, R.D.; TAYLOR, J.R.; YEHUDA, R.; BALE, T.L. Stress and disease: is being female a predisposing factor? *Journal of Neuroscience*, 2007; 27(44):11851-11855.

BERSANI, G.; LANNITELLI, A.; FIORE, M.; ANGELUCCI, F.; ALOE, L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Medical Hypotheses*, 2000; 55(3):199-207.

BRANCUCCI, A.; KUCZEWSKI, N.; COVACEUSZACH, S.; CATTANEO, A.; DOMENICI, L. Nerve growth factor favours long-term depression over long-term potentiation in layer II-III neurones of rat visual cortex. *The Journal of Physiology*, 2004; 559(2):497-506.

CASTRÉN, E.; RANTAMAKI T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Developmental Neurobiology*, 2010; 70(5):289-297.

CIRULLI, F.; ALLEVA, E. The NGF saga: From animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2009; 30:379-395.

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, Texto Revisado. APA, Tradução Brasileira da ARTMED, 2000.

DUMAN, R.S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*, 2004; 5(1):11-25.

DUMAN, R.S. Depression a case of neuronal life and death? *Biological Psychiatry*, 2004; 56(3):140-145.

DWIVEDI, Y.; MONDAL, A.C.; RIZAVI, H.S.; CONLEY, R.R. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biology Psychiatry*, 2005; 58(4):315-324.

GIOVANNI, G.; ESPOSITO, E.; MATTEO, V. Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2010; 16:179-194.

GONUL, A.S.; AKDENIZ, F.; TANELI, F.; DONAT, O.; EKER, C.; VAHIP, S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005; 255(6):381-386.

HASHIMOTO, K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2010; 64(4):341-357.

HELLWEG, R.; LANG, U.E.; NAGEL, M.; BAUMGARTNER, A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Molecular Psychiatry*, 2002; 7(6):604-608.

HELLWEG, R.; ZIEGENHORN, A.; HEUSER, I.; DEUSCHLE, M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*, 2008; 41(2):66-71.

IANNITELLI, A.; ALOE, L.; BERSANI, G.; MASELLI, P.; ANGELUCCI, F.; BRACCILAUDIERO, L.; ORSI, P.; PANCHERI, P. Seizure-induced serum NGF levels increase after ECT in psychiatric patients: a first pilot study in man. *Behavioural Pharmacology*, 1995; 6:93-94.

JIANG, C.; SALTON, S.R. The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Translational Neuroscience*, 2013; 4(1):46-58.

KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M.; BERTSCHY, G.; AUBRY, J.M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 2002; 109:143-148.

KAREGE, F.; VAUDAN, G.; SCHWALD, M.; PERROUD, N.; LA HARPE, R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research*, 2005; 136(1-2):29-37.

KRISHNAN, V.; HAN, M.H.; GRAHAM, D.L.; BERTON, O.; RENTHAL, W.; RUSSO, S.J.; LAPLANT, Q.; GRAHAM, A.; LUTTER, M.; LAGACE, D.C.; *et al.* Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 2007; 131:391-404.

MANN, J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of Internal Medicine*, 2002; 136:302-311.

MARTINO, M.; ROCCHI, G.; ESCELSIOR, A.; CONTINI, P.; COLICCHIO, S.; BERARDIS, D.; AMORE, M.; FORNARO, P.; FORNARO, M. NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroendocrinology*, 2013; 38:1824-1828.

MCEWEN, B.S. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 2005; 54(5):20-23.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Departamento de Saúde Mental. *Prevenção do suicídio: um manual para profissionais da saúde em atenção primária*. Genebra, 2000.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). World Federation for Mental Health. *Depression: A Global Crisis*. World Mental Health Day, 2012.

OVERSTREET, D.H.; FREDERICKS, K.; KNAPP, D.; BREESE, G.; MCMICHAEL, J. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like

properties in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2010;94(4):553-560.

PANDEY, G.N. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disorders*. 2013, 15(5):524-541.

PORCELLI, S.; DRAGO, A.; FABBRI, C.; SERRETTI, A. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011; 35:1532-1543.

SCHMIDT, H.D.; SHELTON, R.C.; DUMAN, R.S. Functional biomarkers of depression diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36(12):2375-2394.

SCHULTE-HERBRUGGEN, O.; FUCHS, E.; ABUMARIA, N.; ZIEGLER, A.; DANKER-HOPFE, H.; HIEMKE, C.; HELLWEG, R. Effects of Escitalopram on the Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Protein Levels in a Rat Model of Chronic Stress. *Journal of Neuroscience Research*, 2009; 87:2551-2560.

SHEEHAN, D.V.; LECRUBIER, Y.; SHEEHAN, K.H.; AMORIM, P.; JANAVS, J.; WEILLER, E.; HERGUETA, T.; BAKER, R.; DUNBAR, G.C. 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. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1998; 59(20):22-33.

SHELTON, R.C. The molecular neurobiology of depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2007;30(1):1-11.

STEFANELLO, S.; CAIS, C.F.; MAURO, M.L.; DE FREITAS, G.V.; BOTEGA, N.J. Gender differences in suicide attempts: Preliminary results of the multisite intervention study on suicidal behavior (SUPRE-MISS) from Campinas, Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2007; 30(2):139-143.

TURECKI, G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviors. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2005; 30(6):398-408.

VILLANUEVA, R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plasticity*, 2013; 2013:873278.

XIONG, P.; ZENG, Y.; WAN, J.; XIAOHAN, D.H.; TAN, D.; LU, J.; XU, F.; LI, H.; ZHU, Z.; MA, M. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2011; 189:72-76.

YONG-KU, K. Biological prediction of suicidal behavior in patients with major depressive disorder. *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. 2012; Disponível em: www.intechopen.com.

ZANARDINI, R.; GAZZOLI, A.; VENTRIGLIA, M.; PEREZ, J.; BIGNOTTI, S.; ROSSINI, P.M.; GENNARELLI, M.; BOCCHIO-CHIAVETTO, L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 2006; 91(1):83-86.

4.9. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sócio-demográficas da amostra de acordo com o diagnóstico.

Características	Controle	TDM	TDM-RS	P-valor
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gênero				<i>1.000</i>
Feminino	35 (33.33)	35 (33.33)	35 (33.33)	
Masculino	12 (33.33)	12 (33.33)	12 (33.33)	
Etnia*				<i>0.400</i>
Não Branco	14 (37.8)	9 (24.3)	14 (37.8)	
Branco	33 (31.7)	38 (36.5)	33 (31.7)	
Idade (anos)**	27.40 ± 5.15	27.34 ± 5.08	27.32 ± 5.04	<i>0.996</i>
Índice Econômico Brasileiro*				<i>0.030</i>
1 (baixa)	18 (26.9)	19 (26.9)	30 (44.8)	
2 (média)	20 (41.7)	16 (33.3)	12 (25.0)	
3 (alta)	9 (34.6)	12 (42.2)	5 (19.2)	
Anos de escolaridade**	10.72 ± 3.64	11.02 ± 2.84	8.70 ± 4.17	<i>0.004</i>

TDM: Transtorno Depressivo Maior, TDM-RS: Transtorno Depressivo Maior com Risco de Suicídio

*Frequência simples e relativa (%) calculado por linha.

** Média e desvio padrão.

4.10. LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Níveis séricos de fator de crescimento neural (NGF) em pacientes com TDM com ou sem risco de suicídio comparados ao controle populacional.

