

Universidade Católica de Pelotas

GISELE SANT'ANNA CORDAS

PAPÉL DA LEPTINA NA DEPRESSÃO MAIOR EM UM  
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

PELOTAS

GISELE SANT'ANNA CORDAS

PAPEL DA LEPTINA NA DEPRESSÃO MAIOR EM UM  
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

Dissertação elaborada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Saúde e Comportamento.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

PELOTAS

2013

# PAPEL DA LEPTINA NA DEPRESSÃO MAIOR EM UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

BANCA EXAMINADORA

Orientador Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriele Cordenonzi Ghisleni

1º Examinador Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Manuela Pinto Kaster

2º Examinador Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Francieli Stefanello

Pelotas, 27 de fevereiro de 2013.

## **Dedicatória**

*Aos meus pais Ilidio e Irany, pelo apoio a todos os projetos de  
minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel;

Aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado incondicionalmente, em todos os momentos de minha vida e pelo amor e incentivo sempre constantes;

Ao meu esposo Lênio, pelo incentivo, dedicação e apoio incondicional desde o início desta jornada, sempre presente na minha vida e nunca me deixando desistir de meus sonhos;

À minha orientadora Gabriele Cordenonzi Ghisleni pela oportunidade de fazer parte desse estudo, pela atenção e competência dispensada ao longo dessa jornada, além do incentivo, apoio incansável e compreensão em todos os momentos;

Aos meus colegas de mestrado, em especial a minha também amiga Luise Marques Da Rocha pela amizade e apoio, sempre pronta a colaborar com qualquer coisa, por mais impossível que fosse;

À todos aqueles que de algum modo estiveram junto comigo nesta caminhada fornecendo o apoio tão necessário.

*“Viva!*

*Bom mesmo é ir à luta com determinação,  
abraçar a vida com paixão,  
perder com classe e vencer com ousadia,  
porque o mundo pertence a quem se atreve  
e a vida é muito pra ser insignificante”*

Charles Chaplin

GISELE SANT 'ANNA CORDAS

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DA LEPTINA NOS  
TRANSTORNOS DE HUMOR**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde e Comportamento, pela Universidade Católica de Pelotas, sob a orientação da Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

PELOTAS

2011

## SUMÁRIO

<b>1 IDENTIFICAÇÃO</b> .....	10
1.1 Título .....	10
1.2 Mestranda .....	10
1.3 Orientadora .....	10
1.4 Instituição .....	10
1.5 Linha de Pesquisa .....	10
1.6 Data .....	10
<b>2 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA</b> .....	10
2.1 Introdução .....	10
2.2 Justificativa .....	12
2.3 Objetivos .....	13
2.3.1 Objetivo Geral .....	13
2.3.2 Objetivos Específicos .....	13
2.4 Hipóteses .....	13
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
3.1 Estratégias de busca .....	14
3.2 Seleção dos estudos sobre o tema .....	15
3.3 Fundamentação teórica .....	17
3.3.1 Transtornos do humor .....	17
3.3.2 Leptina .....	20
<b>4 MÉTODOS</b> .....	22
4.1 Delineamento .....	22
4.2 População Alvo .....	22
4.3 Amostra: tipo e tamanho .....	22
4.4 Instrumentos e variáveis .....	23
4.4.1 Definições das variáveis .....	23
4.4.2 Instrumentos.....	23



<b>4.5 Logística da coleta de dados e material biológico</b> .....	24
<b>4.6 Fluxograma</b> .....	24
<b>4.7 Análises bioquímicas</b> .....	25
<b>4.8 Processamento e análise dos dados</b> .....	25
<b>4.9 Aspectos éticos</b> .....	25
<b>5 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	26
<b>6 CRONOGRAMA</b> .....	26
<b>7 ORÇAMENTO</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>ANEXOS</b> .....	31
<b>Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	32
<b>Anexo B – Encaminhamento para atendimento psiquiátrico</b> .....	34
<b>Anexo C – Questionário</b> .....	35
<b>Anexo D – Episódio (Hipo)maníaco</b> .....	41
<b>ARTIGO</b> .....	43

## **1 IDENTIFICAÇÃO**

### **1.1 Título**

Avaliação do papel da leptina nos transtornos de humor.

### **1.2 Mestranda**

Gisele Sant'Anna Cordas.

### **1.3 Orientadora**

Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

### **1.4 Instituição**

Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento (MSC) da Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

### **1.5 Linha de Pesquisa**

Medicina 1.

### **1.7 Data**

Agosto de 2011.

## **2 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA**

### **2.1 Introdução**

Os transtornos do humor (TH) compreendem um conjunto de doenças psiquiátricas que acometem cerca de 12,8% da população mundial, e são classificados em transtornos unipolar (transtornos depressivos) e transtornos bipolares (transtorno maníaco depressivo) (TADIC; WAGNER; GORBULEV et al., 2011). A depressão é caracterizada por humor deprimido e perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, geralmente acompanhadas de mudança de peso, distúrbios do sono, fadiga, deficiência física, capacidade diminuída de pensar ou

concentrar-se. O transtorno bipolar (TB) caracteriza-se clinicamente pela alternância entre estados de humor depressivo e de humor maníaco (tipo I) ou hipomaníaco (tipo II). O TB tipo I tem prevalência de cerca de 1% da população, enquanto o TB tipo II afeta cerca de 5% da população total (TADIC; WAGNER; GORBULEV et al., 2011).

A depressão, conforme DSM-IV, representa um conjunto heterogêneo de doenças de causas múltiplas. O diagnóstico baseado na etiologia da doença constitui um dos principais objetivos das pesquisas, embora a etiologia precisa da depressão não seja bem compreendida. A hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão maior é um dos achados mais consistentes na psiquiatria encontrada em um percentual significativo de pacientes com depressão maior (HOLSBOER; BARDEN, 1996).

A leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, se liga a receptores hipotalâmicos específicos e promove a secreção de neuropeptídeos, atuando desta forma principalmente no controle da saciedade e aumento da taxa metabólica corporal (JEQUIER, 2002). Dados da literatura têm revelado que variações nos níveis séricos de leptina ou a resistência ao hormônio podem contribuir para a vulnerabilidade à depressão (GECICI; KULOGLU; ATMACA; et al. 2005; JOW; YANG; CHENG et al., 2005; KRAUS; HAACK; SCHULD et al., 2001; PASCO; JACKA; WILLIAMS et al., 2008). Estudos em modelos animais demonstraram que ratos expostos ao estresse crônico apresentam redução nos níveis de leptina e alterações comportamentais compatíveis ao quadro depressivo, os quais foram revertidos pela administração central e periférica de leptina (YAMADA; KATSUURA; OCHI et al., 2011). Entretanto, em humanos o papel da leptina nos TH ainda não está claro. Existem estudos em humanos onde a depressão está associada a níveis elevados de leptina, outros demonstrando uma redução dos níveis de leptina em pacientes com a psicopatologia, embora outros não tenham demonstrado nenhuma associação (ESEL; OZSOY; TUTUS et al., 2005; MURAD.; TEZCAN; MURAT et al., 2005; PASCO; JACKA; WILLIAMS et al., 2008).

Nesta perspectiva, embora os dados sejam ainda controversos, a leptina parece estar de alguma forma implicada na fisiopatologia dos TH. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os níveis de leptina em pacientes com depressão e TB e compará-los com controles saudáveis.

## 2.2 Justificativa

A leptina possui um papel fundamental para a formação de determinadas vias de sinalização de neurônios no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral desempenhando um papel importante na comunicação bidirecional entre o eixo HPA e o tecido adiposo. A ativação do eixo HPA após um evento estressor ou em situação de compensação está implicada na redução dos níveis de leptina. Tanto a insuficiência de leptina quanto à resistência ao hormônio podem contribuir para alterações do estado afetivo, embora o mecanismo ainda seja desconhecido (LU; KIM; FRAZER et al., 2006).

No entanto, as evidências têm apontado para um papel da leptina na depressão associada à obesidade devido a um possível quadro de resistência à leptina, prejuízo no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica ou ainda função reduzida dos seus receptores (LIU; JACOB; BRONNER et al., 2010; LU, 2007; MÜNZBERG; MYERSI JUNIOR, 2005; YAMADA; KATSUURA; OCHI et al., 2011). Além disto, outro mecanismo proposto é o envolvimento da leptina na modulação da resposta imune através da estimulação na secreção de mediadores pró-inflamatórios (GOLDSTEIN; KEMP; SOCZYNSKA; KENNEDY; WOLDEYOHANNES et al., 2009; LAGO; DIEQUEZ; GOMES-REINO et al., 2007; TRAYHURN, 2005; TRAYHURN; WOOD 2005; WOZNIAK; GEE.; WACHTEL et al., 2009).

O papel da leptina na fisiopatologia das doenças psiquiátricas em geral, e da depressão em particular, vem sendo explorada na literatura. Pressupõe-se que a leptina desempenha papel importante nos principais transtornos psiquiátricos e que estes mecanismos sejam investigados com a finalidade de explorar novas abordagens terapêuticas para os TH. Frente aos resultados ainda inconsistentes da ação da leptina nas doenças psiquiátricas e à necessidade de compreensão do papel deste hormônio em tais transtornos comportamentais bem como a possível associação com comorbidades, o presente trabalho tem a finalidade de verificar uma possível associação da leptina em uma amostra populacional com TH da cidade de Pelotas-RS.

## **2.3 Objetivos**

### **2.3.1 Objetivo Geral**

Verificar a possível associação dos níveis séricos de leptina com transtornos do humor, depressão e/ou TB, em uma amostra populacional da zona urbana da cidade de Pelotas.

### **2.3.2 Objetivos Específicos**

- Comparar os níveis séricos de leptina entre os indivíduos com depressão e/ou TB com controles populacionais saudáveis.
- Verificar os níveis séricos de leptina em pacientes com depressão e/ou TB associados à obesidade.
- Verificar a influência do gênero nos níveis séricos de leptina em pacientes com depressão e/ou TB.

## **2.4 Hipóteses**

- Existe uma redução dos níveis séricos de leptina nos pacientes com depressão e TB em relação aos indivíduos saudáveis.
- Existe um aumento nos níveis de leptina entre pacientes obesos com depressão e/ou TB comparados com indivíduos não obesos com depressão e/ou TB.
- Ocorre um aumento nos níveis de leptina em mulheres com depressão e/ou TB em relação aos pacientes homens com as mesmas psicopatologias.

## **3 REVISÃO DE LITERATURA**

A revisão de literatura iniciou em Abril de 2011 e irá ocorrer ao longo de todo o trabalho de pesquisa e publicação dos resultados. Para realizar a busca de artigos, foram utilizadas as bases eletrônicas Scielo e principalmente o Pubmed.

Os critérios de inclusão dos artigos foram estabelecidos de acordo com o foco, devendo o trabalho abordar as seguintes questões: variações nos níveis de leptina em pacientes com Transtorno do Humor; associação dos níveis séricos de leptina em pacientes depressivos e/ou bipolares associados à obesidade e a relação entre os níveis de leptina em depressivos e/ou bipolares conforme o gênero.

### 3.1 Estratégias de busca

Descritores utilizados	PUBMED Resumos Encontrados	PUBMED Resumos Seleccionados	SCIELO Resumos Encontrados	SCIELO Resumos seleccionados
Leptin and mood disorder	18	06	02	02
Leptin and bipolar disorder	03	01	03	01
Leptin cognition	21	04	04	02
Leptin and depression	36	16	21	06
Obesity and Mood disorder	233	04	29	02

Para enriquecer a busca, foram analisadas as referências dos artigos seleccionados.

### 3.2 Seleção dos estudos sobre o tema

Autor/Ano/País	População estudada	Instrumento	Metodologia	Principais resultados	Limitações/ Comentários
PASCO et al, 2008 Australia	510 mulheres com idade entre 20-78 anos 83 com depressão maior ou distímia	As mulheres foram avaliadas por Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV (SCID)	Estudo transversal e longitudinal. O IMC foi feito por cálculo. AS coletas foram feitas em jejum pela manhã. A dosagem foi feita pelo método de Radioimunoensaio	Os níveis séricos de leptina foram maiores entre as mulheres com depressão em comparação com mulheres sem histórico de depressão, independente do índice de massa corporal (IMC).	Há potencial para viés de memória não reconhecida de confusão, e alterações transitórias da composição corporal.
MURAD et al, 2005 Turquia	44 pacientes (27mulheres, 17 homens) e 38 pacientes com depressão maior (24 mulheres e 14 homens)	Os pacientes foram avaliados por entrevista clínica estruturada DSM IV (SCID) e pela escala de Yale-Brown (Y-BOCS).	Estudo transversal. A coleta foi realizada de manhã com jejum de 12 horas, e soro foi armazenado a -20°C. A dosagem de leptina foi feita pelo método de Elisa.	Os níveis de leptina apresentaram-se reduzidos nos pacientes com depressão e TOC associado com depressão em relação ao grupo controle. Entretanto, não houve diferença nos níveis de leptina entre os pacientes com depressão e depressão mais TOC.	
JOW et al, 2005 Taiwan	69 pacientes com transtorno depressivo maior, 78 pacientes esquizofrênicos e 51 controles saudáveis.	Os pacientes foram avaliados pelo DSM IV (SCID). Os controles foram avaliados com o Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) para a exclusão de qualquer transtorno. Todos foram avaliados por Beck Depression Inventory (BDI) e Brief Psychiatric rating Scale (BPRS).	Estudo comparativo transversal. A coleta foi realizada em jejum pela manhã e o soro foi coletado e armazenado – 70°C. O IMC foi feito por cálculo. A dosagem de leptina foi feita pelo método de Elisa.	Os níveis de leptina e colesterol foram menores em pacientes com transtorno depressivo maior e maiores em pacientes esquizofrênicos. Quando relacionados com IMC, pacientes com esquizofrenia e os controles saudáveis apresentaram níveis mais elevados de leptina. Não houve diferença significativa em pacientes depressivos quando relacionados ao IMC.	A variável, fumo possivelmente influenciaram os níveis de leptina, mas não foram descritas no artigo.
GECICI et al. 2005 Turquia	26 controles sadios e 57 pacientes divididos em dois grupos: com depressão ou sem as características atípicas	Os pacientes foram avaliados pela Escala de Hamilton (HDRS).	Estudo transversal I IMC foi feito através de cálculo. A coleta de sangue foi feita pela manhã, centrifugados e o plasma congelado a -20°C. A dosagem foi realizada pelo método de Elisa.	Níveis de leptina foram maiores no pacientes depressivos que nos controles, independente do IMC, idade e sexo.	-

Autor/Ano/País	População estudada	Instrumento	Metodologia	Principais resultados	Limitações/ Comentários
ESEL et al. 2005 Turquia	36 pacientes com depressão e 33 controle sadios.	As mulheres foram avaliadas por Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV (SCID)	Estudo transversal  O IMC foi feito através de cálculo. As dosagens de leptina foram realizadas através do método de Elisa antes e depois do tratamento com antidepressivo.	Os níveis de leptina foram maiores em mulheres com depressão do que o grupo controle. Não foi encontrada diferença entre os pacientes e os controles do sexo masculino. O tratamento com antidepressivo causou uma aumento maior nos níveis de leptina, tanto em pacientes do sexo feminino como masculino. A melhora da depressão com o tratamento antidepressivo causou uma elevação ainda maior nos níveis de leptina, tanto em pacientes do sexo feminino e masculino.	Tamanho pequeno da amostra.  Pouco tempo de acompanhamento
KRAUS et al. 2001 Alemanha	62 pacientes com depressão, 42 com esquizofrenia e 64	Os pacientes foram avaliados pelo DSM IV (SCID)	Estudo transversal  A coleta de sangue foi feita pela manhã, centrifugados e o plasma congelado a -20°C. A dosagem foi realizada pelo método de radioimunoensaio.	Os níveis foram significativamente mais baixos em ambos os grupos de pacientes em comparação com controles saudáveis. Pacientes com esquizofrenia apresentaram níveis de leptina mais baixos do que os pacientes com depressão.	-



### 3.3 Fundamentação teórica

#### 3.3.1 Transtornos do humor

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993), os transtornos mentais e de comportamento afetam 25% da população geral e 10% da população adulta em algum momento de suas vidas. De acordo com esse dado, a prevalência de transtornos mentais gerais no Brasil, identificada nos serviços de saúde primária do Rio de Janeiro, é de 35,5%, sendo a depressão unipolar responsável por 15,8% dos casos. Em relação ao TB, estudos revelam uma prevalência durante a vida de 1% para o TB tipo I, 1,1% para o TB tipo II e 2,4% para casos sublimares (MERIKANGAS; AKISKAL; ANGST et al, 2007).

Conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID -10) (OMS, 1993) o TB é caracterizado por dois ou mais episódios nos quais o humor e o nível de atividade do sujeito estão profundamente perturbados, sendo que este distúrbio consiste em algumas ocasiões de elevação do humor e aumento da energia e da atividade (hipomania ou mania) e em outras, de humor deprimido e de redução da energia e da atividade (depressão). Pacientes que sofrem somente de episódios repetidos de hipomania ou mania são classificados como bipolares. Com relação ao transtorno depressivo, o CID-10 caracteriza-o pela ocorrência repetida de episódios depressivos, na ausência de todo antecedente de episódios independentes de exaltação de humor e de aumento de energia (mania) (OMS, 1993). O transtorno pode, contudo, comportar breves episódios caracterizados por um ligeiro aumento de humor e da atividade (hipomania), sucedendo imediatamente a um episódio depressivo, e por vezes precipitados por um tratamento antidepressivo (OMS, 1993).

De acordo com a “American Psychiatric Association” depressão é um tipo de TH, que por sua vez, divide-se em transtorno unipolar (depressão) e transtornos bipolares, originários de distúrbios orgânicos e/ ou alterações induzidas por substâncias. No transtorno depressivo incluem-se o transtorno depressivo maior, o transtorno distímico ou menor e transtorno depressivo sem outra especificação. O transtorno depressivo maior e menor distinguem-se por fatores como a gravidade, cronicidade e persistência dos sintomas. O Manual

Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV) relata que o transtorno depressivo maior está associado a doenças físicas, redução do funcionamento físico, social e de papéis, e considerável morbidade psiquiátrica (AMERICAN PSYQUIATRIC ASSOCIATION, 2004).

Os TH são doenças multifatoriais caracterizadas por alterações em diversos circuitos cerebrais, envolvendo múltiplos neurotransmissores e vias de sinalização, sugerindo uma inter-relação entre múltiplos sistemas no desenvolvimento das psicopatologias (SCHROETER; ABDUL-KHALIQ; SACHERET et al., 2010). Além disso, estudos sugerem uma origem neuroquímica para a depressão, associada a alterações nas vias de sinalização que regulam a neuroplasticidade e a sobrevivência celular (FILHO; WONG; LICINIO, 2010; HARVEY; SOLOVYOVA; ANDREW, 2006; HARVEY; MOULT, 2010; SCHROETER; ABDUL-KHALIQ; SACHERET et al., 2010).

Três teorias principais tentam definir os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos na patofisiologia da depressão: a hipótese das monoaminas, das neurotrofinas e do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A hipótese da deficiência de monoaminas falha ao não explicar a ação de alguns antidepressivos que não agem no sistema monoaminérgico, dos antidepressivos atípicos que aumentam a recaptação de monoaminas, ou ainda dos fármacos, como a anfetamina, que aumentam a concentração de monoaminas na fenda sináptica e não possuem propriedades antidepressivas (BRINK; HARVEY; BRAND, 2006; ESEL; OZSOY; TUTUS et al., 2005; ROT; SANJAY; MATHEW et al., 2009). Dessa forma, estudos sugerem que o sistema monoaminérgico não representa a via final comum na regulação do humor, mas exerce uma influência modulatória (ESEL; OZSOY; TUTUS et al., 2005; HARVEY; MOULT, 2010; HARVEY; SOLOVYOVA; ANDREW et al., 2006; OOMURA; HORI; SHIRAISHI et al., 2006). Além disto, a falta de fatores tróficos que promovam a neuroplasticidade foi relacionada com um possível mecanismo implicado na gênese dos sintomas da depressão resultando na hipótese neurotrófica (DUMAN; MONTEGGIA, 2006).

Atualmente, vários estudos vêm demonstrando que outros sistemas atuam na regulação da neuroplasticidade em áreas cerebrais como o hipocampo com importância central na neurobiologia e tratamento desses transtornos (HARVEY; SOLOVYOVA; ANDREW et al., 2006). Neste sentido, o

eixo HPA exerce um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos, promovendo uma redução na plasticidade sináptica (FILHO; WONG; LICINIO, 2010; TAYLOR; SOLOVYOVA; ANDREW et al., 2010). Diante de um estímulo, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) são secretados dos núcleos paraventriculares hipotalâmicos para a microcirculação hipofisária onde atuam sinergicamente na ativação do eixo HPA. Na hipófise anterior, o CRH estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que age no córtex da glândula adrenal, promovendo a síntese de glicocorticóides. Os glicocorticóides e as catecolaminas são as principais moléculas produzidas em resposta ao estresse, a qual culmina em diferentes respostas fisiológicas como o aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, ativação do sistema imunológico, aumento da mobilização das reservas energéticas e redução da atividade de outros sistemas menos importante na resposta defensiva (KLOET; JOËLS; HOLSBOER et al., 2005).

Os glicocorticóides adrenais modulam a atividade do eixo HPA, promovendo um estímulo inibitório na secreção de CRH e ACTH e terminando com a resposta ao estresse uma vez que o estímulo estressor cessa (AGUILERA; KISS; LIU et al., 2007). No entanto, quando os mecanismos de retroinibição mediados pelos glicocorticóides falham, a hiperatividade do eixo HPA reflete um estado de resistência aos glicocorticóides desencadeando um quadro de hipercortisolúria, frequentemente descritas em pessoas com algum transtorno psiquiátrico (BANKS, 2011; ESEL; OZSOY.; TUTUS et al., 2005). Além disto, em indivíduos deprimidos, a hiperreatividade do eixo HPA e subsequente hipercortisolúria foram associados com um aumento da gordura visceral provavelmente por uma redução no número de receptores de glicocorticóides no hipocampo (ALMEIDA; MCGONAGLE; KING., 2009; GILLESPIE; NEMEROFF, 2005).

Dados epidemiológicos têm estabelecido que a taxa de prevalência de depressão associada a comorbidades seja de 20% na população mundial (LU, 2007). Neste sentido, estudos têm demonstrado uma associação positiva entre depressão e obesidade, embora os mecanismos ainda não sejam estabelecidos (MARKOWITZ; FRIEDMAN; ARENT et al., 2008). Tanto a obesidade como os TH são síndromes caracterizadas por alterações

metabólicas, ativação do sistema imune e do sistema endócrino modulados pelo sistema límbico (LU; KIM, C.S.; FRAZER et al., 2006; MARKOWITZ; FRIEDMAN; ARENT et al., 2008; TRAYHURN; WOOD, 2005). Um estudo relatou que indivíduos com TB e elevado índice de massa corporal (IMC) apresentaram uma redução no volume cerebral, demonstrando a possível relação da obesidade com as alterações neurobiológicas das doenças psiquiátricas (BOND; LANG; NORONHA et al., 2011).

### 3.3.2 Leptina

Atualmente, o tecido adiposo, não mais considerado como um tecido inerte utilizado para o estoque de energia tem sido reconhecido como um órgão endócrino capaz de secretar uma variedade de componentes biologicamente ativos envolvidos em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos (LAGO; DIEGUEZ; GÓMEZ-REINO et al., 2007; TRAYHURN, 2005; TRAYHURN; WOOD, 2005). Estes produtos de secreção são denominados de adipocinas e incluem a leptina, resistina e a adiponectina (TAYLOR; MACQUEEN, 2010; TRAYHURN, 2005). A leptina é um polipeptídeo com peso molecular de 16kDa, oriunda da clonagem do gene *ob* e sintetizada pelos adipócitos principalmente do tecido adiposo branco, na mesma proporção da quantidade de células presente no tecido (POULOS; HAUSMANB; HAUSMANC, 2010).

A ação da leptina ocorre via ligação aos seus receptores específicos localizados no hipotálamo e tem sido amplamente estudada pelos seus efeitos anorexígenos no controle da saciedade e manutenção do balanço energético do organismo (HAVEL, 1999; TRAYHURN; WOOD, 2005). No sistema nervoso central (SNC), os receptores de leptina são amplamente distribuídos em outras áreas cerebrais como as estruturas límbicas envolvidas no controle do humor e emoção, apresentando assim funções importantes na cognição, neurogênese, sinaptogênese e neuroproteção (BANKS, 2011; ESEL; OZSOY; TUTUS et al, 2005, BOURET, 2009). Além disso, a leptina participa ainda na regulação de vários sistemas periféricos, incluindo o sistema reprodutivo, imune, respiratório, hematopoiético e ósseo (HAVEL, 1999).

O potencial efeito antidepressivo da leptina tem sido demonstrado pelo aumento da sua sinalização na região do hipocampo, demonstrando que o prejuízo na sua produção e secreção pode contribuir para o fenótipo depressivo induzido pelo estresse crônico (LU, 2007). Estudos em roedores mostram que o efeito antidepressivo da leptina no teste do nado forçado, exibe perfil similar aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, evidenciando-se uma possível interação da leptina com o sistema serotoninérgico (LIU; JACOB.; BRONNER et al., 2010; LU; KIM; FRAZER et al., 2006). Outro indício da regulação dos TH pela leptina é revelado em roedores nos quais as ações dos glicocorticóides inibem os sinais da leptina fornecendo suporte para a hipótese de que do eixo HPA pode estar associado à obesidade via sinalização ineficiente de leptina (OLSZANECKA-GLINIANOWICZ.; ZAHORSKA-MARKIEWICZ; KOCEŁAK et al., 2009). Recentemente, trabalhos em humanos têm demonstrado distintos resultados, relatando um aumento, diminuição ou nenhuma alteração em indivíduos com depressão (DEUSCHLE; BLUM; ENGLARO et al., 2006; JOW; YANG T.; CHENG, 2005; KRAUS; HAACK; SCHULD et al., 2001; MURAD; TEZCAN; MURAT et al., 2005).

Um estudo de caso e controle encontrou uma associação da redução dos níveis de leptina sérica em pacientes com transtorno compulsivo acompanhado de transtorno depressivo maior em relação aos controles saudáveis apenas onde a obesidade esteve associada aos transtornos (EMUL; SERTESER; KURT et al., 2007). Entretanto, outros estudos revelam que a associação dos níveis séricos de leptina com TH, em especial a depressão, é independente do IMC (GECICI; KULOGLU; ATMACA et al., 2005; JOW; YANG; CHENG, 2005; PASCO; JACKA; WILLIAMS, 2008). Além disto, alguns estudos abordam a diferença dos níveis de leptina em relação aos TH entre os gêneros, visto que mulheres apresentam níveis mais elevados do que homens possivelmente por apresentarem maior percentual de gordura corporal, podendo explicar parcialmente esta diferença nos níveis de leptina (ESEL; OZSOY; TUTUS et al., 2005).

Face aos dados acima expostos, das variações séricas de leptina em relação aos TH e os resultados inconsistentes em relação à possível associação com a obesidade, este estudo é de grande importância para melhor compreensão do papel da leptina nas doenças psiquiátricas em humanos. O

presente projeto pretende esclarecer ainda o envolvimento da leptina com os TH entre os diferentes gêneros uma vez que as psicopatologias apresentam-se mais frequentemente em mulheres (BANKS, 2011; ESEL et al., 2005, POULOS; HAUSMANB; HAUSMANC et al., 2010; TAYLOR; MACQUEEN, 2010).

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento**

O estudo segue um delineamento do tipo transversal o qual faz parte de um estudo em andamento intitulado “Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na Interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências” (projeto aprovado pelo comitê de Universidade Católica de Pelotas, 2010/15).

### **4.2 População Alvo**

Indivíduos com diagnóstico de transtorno de humor oriundos de um estudo de base populacional realizado na zona urbana de Pelotas com adultos de 18 a 35 anos.

### **4.3 Amostra: tipo e tamanho**

A seleção amostral encontra-se em andamento sendo realizada por conglomerados, considerando a população de aproximadamente 97 mil adultos de 18 a 35 anos de idade e a divisão censitária atual de 448 setores na cidade de Pelotas-RS, ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

#### **Critérios de inclusão:**

- Ter entre 18 e 35 anos de idade;
- Residir na zona urbana de Pelotas-RS; bem como no domicílio sorteado;
- Aceitar participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Critérios de exclusão:**

- Ser incapaz de compreender o termo de consentimento ou os objetivos do estudo.

- Alcoólatras ou usuários crônicos de drogas.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com o objetivo de determinar o tamanho mínimo necessário para que seja detectada uma variação estatisticamente significativa nos níveis de leptina ( $\alpha=0,05$ ) (JOW YANG; CHENG, 2005). Para garantir um rigor no teste da hipótese, foi utilizado um nível de confiança de 95% e um poder de 90%, considerando um desvio padrão de 1.8 para detectar uma diferença de 2ng/ml entre o grupo controle e o grupo de pacientes com depressão, sendo o tamanho da amostra inicial de 32 pacientes com depressão e/ou TB e 32 pacientes sem sintomatologia destas doenças.

## **4.4 Instrumentos e variáveis**

### 4.4.1 Definições das variáveis

#### Variável dependente:

- Dosagens séricas Leptina

#### Variável independente:

- Grau de depressão e/ou bipolaridade
- Gênero
- Obesidade pelo IMC

### 4.4.2 Instrumentos

As características da amostra estão sendo determinadas através do questionário sócio-demográfico, incluindo avaliação socioeconômica e medidas antropométricas avaliadas pela bioimpedância (TANITA BC-554).

Os transtornos psiquiátricos de Eixo I do DSM-IV são avaliados através do "Mini Internacional Neuropsychiatric Interview" (MINI), para confirmação do diagnóstico de episódio maníaco/hipomaníaco ou depressão. São obtidas ainda através do ASSIST, informações sobre o abuso ou dependência de substâncias psicoativas, com inclusão de crack.

- ***Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI)*** – entrevista diagnóstica padronizada breve que avalia os transtornos de humor. Esta

entrevista de curta duração, entre 15 e 30 minutos de aplicação, é destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, e objetiva classificar os entrevistados de acordo com os critérios do DSM-IV e do CID-10. Com este instrumento se detecta a presença de episódio depressivo e episódio maníaco/hipomaníaco. A versão utilizada neste estudo foi a do MINI 5.0 em português, desenvolvida para utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos. O instrumento é constituído por módulos diagnósticos independentes que objetivam reduzir o tempo de entrevista. A aplicação estruturada em questões dicotômicas é de fácil compreensão. Todas as seções diagnósticas iniciam por questões que exploram critérios obrigatórios, o que permite a exclusão de diagnóstico em caso de respostas negativas (Anexo C).

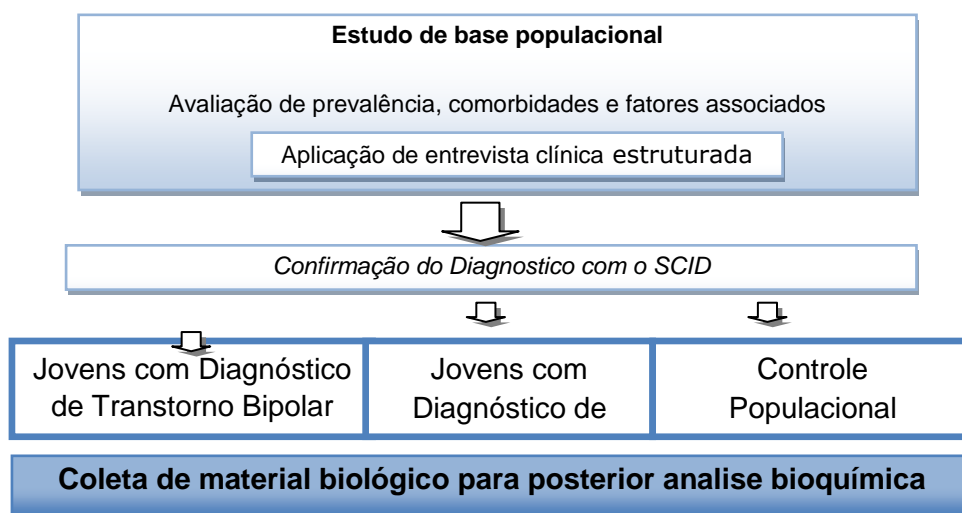
• **Abuso ou dependência de substâncias psicoativas – ASSIST -**

Utilizada para mensurar os hábitos relativos ao uso de drogas lícitas (álcool e tabaco) e ilícitas (maconha, solventes, cocaína, loló, cola, crack, inalantes, tranquilizantes, estimulantes, anfetamina, sedativos, alucinógenos e opiáceos). Adaptado e validado para o Brasil por Henrique, Micheli, Lacerda et al (2004), e incluídas questões referentes à substância de consumo inicial e idade da primeira experimentação.

#### 4.5 Logística da coleta de dados e material biológico

Os pacientes participantes deste estudo transversal estão sendo atendida no domicílio respeitando o sorteio dos conglomerados na cidade de Pelotas/ RS. A coleta do material biológico é realizada pela equipe de bioquímicos e enfermeiros que fazem a punção venosa, sendo agendada pelo entrevistador para o final de semana mais próximo da entrevista na qual, entrevistadores treinados (psicólogos ou psiquiatras) aplicam os instrumentos e avaliação diagnóstica.

#### 4.6 Fluxograma





#### **4.7 Análises bioquímicas**

As dosagens de leptina serão realizadas no soro dos pacientes obtido através do sangue coletado após a realização do diagnóstico. Os níveis de leptina serão avaliados utilizando kits comerciais (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA) em um leitor de microplacas (Molecular Devices, Spectra Max 190, utilizando um método de ELISA que possui anticorpo marcado com streptovidina-HRP).

#### **4.8 Processamento e análise dos dados**

Os questionários serão codificados e digitados concomitantemente por duas equipes. Será realizada dupla digitação dos dados no programa Epi Info 6 para sua posterior análise no pacote estatístico SPSS 18.0 for Windows. As análises estatísticas serão efetuadas pelo programa SPSS 18.0, ambos para Windows. Distribuir-se-ão os valores das concentrações de leptina encontrados em uma curva padrão. Para comparação entre os grupos, serão utilizados o Teste *t* (com diferença de médias e IC 95%) e ANOVA. Todos os resultados serão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Valores de  $p \leq 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos.

#### **4.9 Aspectos éticos**

Estão sendo respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Todos os pacientes provenientes do estudo já aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa desta Instituição (Protocolo 2010/15) assinaram um termo de consentimento livre e informado (Anexo A). Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As pessoas que apresentarem transtornos psiquiátricos receberão encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel (Anexo B).

## 5 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

A divulgação terá como alvo dois grupos distintos, sendo eles: a comunidade de Pelotas-RS para qual a divulgação será realizada através da publicação dos principais achados do estudo no meio de comunicação local, enquanto a comunidade científica terá acesso aos dados após a publicação de artigos e apresentação em congressos científicos. Interessados no estudo também poderão adquirir projeto e artigo final na biblioteca virtual da UCPel.

## 6 CRONOGRAMA

	2011		2012	
ATIVIDADES	1º SEMESTRE	2º SEMESTRE	1º SEMESTRE	2º SEMESTRE
Revisão de Literatura	x	x	x	x
Captação da amostra	x	x	x	x
Avaliação psicológica	x	x	x	x
Coleta de material biológico	x	x	x	x
Confirmação de diagnóstico	x	x	x	x
Análise de dados			x	
Análise bioquímica			x	
Redação do artigo			x	x
Submissão do Artigo			x	x
Relatório final				x

## 7 ORÇAMENTO

ITEM	QUANTIDADE	CUSTO UNITÁRIO (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
<b>MATERIAL DE CONSUMO</b>			
Tubos PCR 1,5mL (pacote 1000U)	10	35,00	350,00
Tubos PCR 0,5mL (pacote 1000U)	10	65,00	650,00
Ponteiras 1000µL sem filtro (pacote 1000U)	10	45,00	450,00
Ponteiras 10µL sem filtro (pacote 1000U)	10	41,00	410,00
Ponteiras 200µL sem filtros (pacote 1000U)	10	40,00	400,00
Kits Elisa para dosagem de Leptina	2	1.800,00	3.600,00
<b>Total em materiais de consumo</b>	-	-	<b>5.860,00</b>

## REFERÊNCIAS

AGUILERA, G.; KISS, A.; LIU, Y.; KAMITAKAHARA, A. Negative regulation of corticotrophin releasing factor expression and limitation of stress response. **The International Journal on the Biology of Stress**, v. 10, n.2, p.153-161, 2007.

ALMEIDA, D.M.; MCGONAGLE, K.; KING, H. Assessing daily stress processes in social surveys by combining stressor exposure and salivary cortisol. **Biodemography Soc Biol.**, v. 55, n. 2, p. 219-237, 2009.

AMERICAN PSYQUIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostical and statistical manual of mental disorders**. DSM- IV-TR. 4th ed., 2004

BANKS, W. A. Extrahypothalamic Effects of Leptin: A Therapeutic for Depression and Dementia? **J Endocrinology**. v.152, n. 7, p. 2539–2541, 2011.

BOND, D.J.; LANG, D.J.; NORONHA, M.M.; KUNZ, M.; TORRES, I.J.; SU, W.; HONER, W.G.; LAM, R.W.; YATHAM, L.N. The Association of Elevated Body Mass Index with Reduced Brain Volumes in First-Episode Mania. **Biol Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 381-387, aug 2011.

BOURET, S.G. Neurodevelopmental actions of leptin. **Brain Res.**, v.2, n. 1350, p. 2-9, 2010.

BRINK, C.B.; HARVEY, B.H.; BRAND, L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. **Recent Pat CNS Drug Discov**.v. 1, n. , p.29-41, jan. 2006.

DEUSCHLE, M. BLUM, W.F.; ENGLARO, P. et al. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. **Hormone and Metabolic Research**. v. 28, n. 12, p. 714–717, 1996.

DUMAN, R.S.;MONTEGGIA, L. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biol Psychiatry**, v.59, p.1116-1127, 2006.

EMUL, H.M.; SERTESER, M.; KURT, E.; OZBULUT, O.; GULER, O.; GECICI, O. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**,v. 31, p.1270-1274, 2007.

ESEL, E.; OZSOY, S.; TUTUS, A.; SOFUOGLU, S.; KARTALCI, S.; BAYRAM, F.; KOKBUDAK, Z.; KULA, M. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptina levels in patients with major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, p. 565-570, 2005.

FILHO, G. P.; WONG, M.L.; LICINIO, J. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. **J Clin Pract**, v.13, p.1808-1812, 2010.

GECICI, O; KULOGLU, M; ATMACA, M; et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. **Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 59, n. 6, p. 736-738, dec. 2005.

GILLESPIE, C.F.; NEMEROFF, C..B. Hypercortisolemia and Depression. **Psychosom Med**, v. 67, N. 1, P. 26-28, may-jun, 2005.

GOLDSTEIN, B.I.; KEMP, D.E.; SOCZYNSKA, J.K.; MCINTYRE, R.S. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. **J Psychiatry**, v. 70, n. 8, p.1078-1090, 2009.

HARVEY, J.; MOULT, P. Regulation of glutamate receptor trafficking by leptin. **Biochem Soc Trans**.v. 37, n. 6, p. 1364-1368, p. 2010.

HARVEY, J.; SOLOVYOVA, N.; ANDREW, I. Leptin and its Role in Hippocampal Synaptic Plasticity. **Prog Lipid Res**.v.45, n.5, p. 369-378, 2006.

HAVEL, P.J. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. **Am J Clin Nutr.**, v.70, n. 3, p.305-306, 1999.

HENRIQUE, I.F.S.; DE MICHELI, D.; LACERDA, R.B. L.A. & FORMIGONI, M.L.S. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 2, n. 50, p. 199-206, 2004.

HOLSBOER F, BARDEN N. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? **Endocr Rev.**, v. 17, p.187-205, 1996.

JEQUIER, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 967, p. 379-388, 2002.

JOW G., YANG T.; CHENG C.L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. **J. Affective Disorders**. v.90, n. 1, p. 21-27, 2005.

KLOET, E.R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. et al. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nat Rev Neurosci**, v. 6, p.463-475, 2005.

KRAUS T.; HAACK, M.; SCHULD, A. et al. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. **Neuroendocrinology**. v.73, n.4, p. 243–247, 2001.

LAGO F, DIEGUEZ, C.; GÓMEZ-REINO, J. et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.18, p. 313-325, jun-aug., 2007.

LIU, J.; JACOB, C.; BRONNER, J. et al. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. **Psychopharmacology**, v. 207, n. 4, p. 535-545, 2010.

LU, X.Y.; KIM, C.S.; FRAZER, A. et al. Leptin: a potential novel antidepressant. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 103, n. 5, p. 1593-1598, ja. 2006.

LU, X.Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? **Curr Opin Pharmacol**, v.7, n. 6, p. 648-652, dec. 2007.

MARKOWITZ, S.; FRIEDMAN, M.A.; ARENT, S.M. et al. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. **Clinical Psychology: Science and Practice**, v.15, p.1-20, 2008.

MERIKANGAS, K.R.; AKISKAL, H.S.; ANGST, J. et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, n. 9, p. 1039, sept 2007.

MÜNZBERG H.; MYERS JUNIOR, M. G. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 566-570, 2005.

MURAD A.; TEZCAN, E.; MURAT, K.. et al. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 59, p. 189-193, 2005.

OLSZANECKA-GLINIANOWICZ,M.; ZAHORSKA-MARKIEWICZ; B. KOCEŁAK, P. et al. Is Chronic Inflammation a Possible Cause of Obesity-Related Depression. **Mediators of Inflammation**, 2009, p. 439107

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

OOMURA, Y.; HORI, N.; SHIRAISHI, T.; FUKUNAGA, K.; TAKEDA, H.; TSUJI, M. Et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II. **Peptides**.v. 27, n. 11, p.38-49, nov. 2006.

PASCO J.A.; JACKA, F.N.; WILLIAMS, L.J. et al. Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. **J Affective Disorders**, v. 107, n. 1, p. 221-225, april 2008.

POULOS, S.; HAUSMANB, D.; HAUSMANC, G. J. The development and endocrine functions of adipose tissue. **Mol. Cell. Endocrinol**, v. 8, n.1, p. 20-34, dec. 2010.

ROT, M.; SANJAY, J.; MATHEW, M.D.; D.; CHARNEY, D.S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **CMAJ**. v. 180, n. 3, p. 305-313, fev. 2009.

SCHROETER, M.L.; ABDUL-KHALIQ, H.; SACHERET, J. et al. Mood Disorders Are Glial Disorders: Evidence from In Vivo Studies. **Cardiovasc Psychiatry Neurol**.v. 2010, may 2010.

SOCZYNSKA, J.; KENNEDY, S.H.; WOLDEYOHANNES, H.O.; LIAUW, S.S.; ALSUWAIDAN, M.; YIM, C.Y.; McINTYRE, R.S. Mood Disorders and Obesity: Understanding Inflammation as a Pathophysiological Nexus. **Neuromol Med**, v. 13, n. 2, Jun 2010, p. 93-116.

TADIC, A.; WAGNER, S.; GORBULEV, S.; DAHMEN, N.; HIEMKE, C.; BRAUS, D.F.; LIEB, K. Peripheral blood and neuropsychological markers for the onset of action of antidepressant drugs in patients with Major Depressive Disorder. **BMC Psychiatry**, p.11-16, 2011.

TAYLOR, V.H.; MACQUEEN, G.M. The Role of Adipokines in Understanding the Associations between Obesity and Depression. *J Obes.*, v. 2010, p. 1-7, jul. 2010. TRAYHURN, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. **Acta Physiol Scand**, v.184 p.285-293, 2005.

TRAYHURN, P.; WOOD I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. **Biochem Soc Trans**, v.33, n. 5, p. 1078-1081, nov. 2005.

WOZNIAK, S. E.; GEE, L. L.; WACHTEL, M.S.; FREZZA, E.E. Adipose tissue: the new endocrine organ? a review article, **Digestive Diseases and Sciences**, v. 54, n. 9, p. 1847-1856, 2009.

YAMADA, N.; KATSUURA, G.; OCHI, Y. et al. Impaired CNS Leptin Action Is Implicated in Depression Associated with Obesity. **J Endocrinology**, v.152, n.7, p. 2634-2643, July 2011.

## **ANEXOS**

## **Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

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

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto:** “Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na Interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências”.

### **Informações sobre o estudo ao participante**

*Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

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?**

Com este estudo buscamos identificar algumas substâncias no sangue que podem estar relacionadas aos transtornos de humor. Para isso, será coletado sangue de pessoas com indicativo de transtornos de humor e de pessoas sem esses indícios para comparação. Assim, será possível entender melhor de que maneira essas substâncias se associam aos transtornos.

#### **Como o estudo será realizado?**

Será realizada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirados 15 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

#### **Quais são os riscos em participar?**

Os riscos da coleta são mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função dos transtornos de humor.

#### **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 a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

#### **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. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas aos transtornos, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

#### **Quais são os meus direitos?**



Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

**DECLARAÇÃO:**

Eu,.....declarar o que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informeimei o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

**Anexo B**– Encaminhamento para atendimento psiquiátrico

ESTUDO SOBRE COMPORTAMENTOS DE SAÚDE EM INDIVÍDUOS DE 18 A 35 ANOS

ENCAMINHAMENTO PSIQUIÁTRICO

Pelotas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter recebido informações sobre os meus sintomas e por isso fui encaminhado (a) para atendimento psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel (antigo Hospital Psiquiátrico Olivé Leite), localizado na Av. Fernando Osório, nº. 1586.

**Horários de atendimento:** Terças e quintas-feiras, das 15 às 16 horas.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Observação:  
\_\_\_\_\_.

## Anexo C – Questionário

### PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

QUEST \_\_\_\_\_

Setor: \_\_\_\_\_

Pessoa: \_\_\_\_

setor \_\_\_\_\_

pessoa \_\_\_\_

#### 1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino (2) masculino

sexo \_\_\_\_

#### 2. Qual é a tua idade? \_\_\_\_ em anos completos

idade \_\_\_\_

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

- (1) branca
- (2) preta
- (3) mulata
- (4) amarela
- (5) indígena

corpele \_\_\_\_

#### 4. Peso: (Kg):

peso \_\_\_\_\_

#### 5. Altura (cm):

altur \_\_\_\_\_

#### 6. 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 (ginásial) incompleto
- (3) 1º grau (ginásial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto
- (4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto
- (5) nível superior completo

escsch \_\_\_\_

#### 7. Quantas peças são utilizadas como dormitórios nesta casa? \_\_\_\_ peças

ndorm \_\_\_\_

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

nbanho \_\_\_\_

#### NESTE DOMICÍLIO TÊM, E SE TÊM: QUANTOS?

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

ntv \_\_\_\_

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

nauto \_\_\_\_

#### NESTE DOMICÍLIO TÊM? (em condições de uso)

11. Rádio: (0) não (1) sim

radio \_\_\_\_

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

gelad \_\_\_\_

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

vídeo \_\_\_\_

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

lavar \_\_\_\_

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

microond \_\_\_\_

16. Telefone fixo (não considerar celular): (0) não (1) sim telfix \_\_
17. Microcomputador: (0) não (1) sim microc \_\_
18. Aparelho de ar condicionado: (0) não (1) sim arcond \_\_
- 19. Até a série que tu completaste na escola, são quantos anos de estudo?** escolj \_\_ \_\_  
 (00) se nunca estudou \_\_\_ anos completos.
- 20. Qual o teu estado civil?** ecivil \_\_  
 (0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado
- 21. Estás trabalhando atualmente?** trabatu \_\_  
 (0) não (1) sim (8) Nunca trabalhou
- 22. Tu tens pais separados?** apisepa \_\_  
 (0) não (1) sim
- 23. Atualmente, moras com:**  
**Pai?** (0) Não (1) sim mpai \_\_  
 SE NÃO: Até que idade morou? \_\_\_ anos completos (88) quando mora até hoje iddpai \_\_ \_\_
- Mãe?** (0) Não (1) sim mmae \_\_  
 SE NÃO: Até que idade morou? \_\_\_ anos completos (88) quando mora até hoje iddmae \_\_ \_\_
- 24. Morastes por pelo menos um mês com padrasto ou madrasta? (mesmo que more com os pais)** padrast \_\_  
 (0) Não (1) sim
- 25. Tu tens filhos? SE SIM: Quantos?** filho \_\_  
 (00) Não tem filhos (*pule para questão 27*) \_\_\_ filhos
- 26. Com quantos anos tiveste o primeiro filho?** iddfilho \_\_  
 \_\_\_ anos (88) NSA
- SE: TEVE FILHOS com 20 anos ou mais pule para questão 29.**
27. Teu primeiro filho foi planejado? planej \_\_  
 (0) não (1) sim (8) NSA

28. Tu moras com teu filho? mfilho \_\_  
 (0) não (1) já morei, não moro mais (2) sim (8) NSA
- 29. Você faz atividade física regularmente?** ativreg \_\_  
 (0) Não (1) Sim (*pule para a questão 29*)

**30. 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

princnao \_\_ \_\_

**31. 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

prinsim \_\_ \_\_

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

**32. 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 34) \_\_\_\_ dias na semana

lpaq1 \_\_

**33. 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

lpaq2 \_\_ \_\_ \_\_

❖ 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)*

**34. 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 36) \_\_\_\_ dias na semana

lpaq3 \_\_

**35. 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

lpaq4 \_\_ \_\_ \_\_

❖ 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)*

36. 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 38*) \_\_\_\_\_ dias na semana

lpaq5 \_\_

37. 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

lpaq6 \_\_ \_\_ \_\_

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

38. 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

lpaq7 \_\_

39. 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

lpaq8 \_\_ \_\_ \_\_

40. 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 42*) \_\_\_\_\_ dias na semana

lpaq9 \_\_

41. 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

lpaq10 \_\_ \_\_ \_\_

❖ Agora vamos falar sobre alguns aspectos de tua saúde.

42. Tu tens algum problema de saúde?

(0) não (*pule para a questão 44*) (1) sim

doenca \_\_

**SE SIM: 43.** Qual a doença? \_\_\_\_\_

Qual a doença? \_\_\_\_\_

Qual a doença? \_\_\_\_\_

Qual a doença? \_\_\_\_\_

quald1 \_\_ \_\_

quald2 \_\_ \_\_

quald3 \_\_ \_\_

quald4 \_\_ \_\_

44. Tu já consultaste com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não (1) sim

cons \_\_

45. Tu já fizeste ou fazes tratamento psicoterapêutico com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não (1) sim

tratpsi \_\_

46. Tu baixaste hospital alguma vez por problemas de nervos/psiquiátricos?

(0) não (1) sim. SE SIM: Quantas vezes tu foi internado? \_\_\_\_\_ internações

intern \_\_

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

(0) não (1) sim

nintern \_\_ \_\_

medic \_\_

**SE SIM: Qual a medicação?**

Medicação 1: \_\_\_\_\_

Medicação 2: \_\_\_\_\_

Medicação 3: \_\_\_\_\_

Medicação 4: \_\_\_\_\_

Medicação 5: \_\_\_\_\_

tmediq1 \_\_ \_\_

tmediq2 \_\_ \_\_

tmediq3 \_\_ \_\_

tmediq4 \_\_ \_\_

tmediq5 \_\_ \_\_

**48. Alguma vez na vida tu fizeste tratamento com acupuntura?**(0) não (*pule para a questão 50*)      (1) sim

acupunt \_\_

**49. SE SIM: Por quais problemas de saúde procurastes o tratamento com acupuntura?**

Motivo 1: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

Motivo 2: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

Motivo 3: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

mot1acu \_\_ \_\_

mot2acu \_\_ \_\_

mot3acu \_\_ \_\_

❖ Neste momento, gostaríamos que você lesse com atenção os eventos vitais listados abaixo, marcando se eles aconteceram ou não com você ÚLTIMO ANO.

50. Morte do cônjuge (1) sim (0) não

eventa \_\_

51. Separação (1) sim (0) não

eventb \_\_

52. Casamento (1) sim (0) não

eventc \_\_

53. Morte de alguém da família (1) sim (0) não

eventd \_\_

54. Gravidez (1) sim (0) não

evente \_\_

55. Doença na família (1) sim (0) não

eventf \_\_

56. Acréscimo ou diminuição do número de pessoas morando em sua casa (1) sim (0) não

eventg \_\_

57. Nascimento na família (1) sim (0) não

eventh \_\_

58. Mudança de casa (1) sim (0) não

eventi \_\_

59. Mudança de escola (1) sim (0) não

eventj \_\_

60. Reconciliação matrimonial (1) sim (0) não

eventk \_\_

61. Aposentadoria (1) sim (0) não

eventl \_\_

62. Perda de emprego (1) sim (0) não

eventm \_\_

63. Mudança de trabalho (favorável ou desfavorável) (1) sim (0) não

eventn \_\_

64. Dificuldades com a chefia (1) sim (0) não

evento \_\_

65. Reconhecimento profissional (1) sim (0) não

eventp \_\_

66. Acidentes (1) sim (0) não

eventq \_\_

67. Perdas financeiras (1) sim (0) não

eventr \_\_

68. Dificuldades sexuais	(1) sim	(0) não	events __
69. Problemas de saúde	(1) sim	(0) não	eventt __
70. Morte de um amigo	(1) sim	(0) não	eventu __
71. Dívidas	(1) sim	(0) não	eventw __
72. Mudanças de hábitos pessoais	(1) sim	(0) não	eventv __
73. Mudanças de atividades recreativas	(1) sim	(0) não	eventx __
74. Mudanças de atividades religiosas	(1) sim	(0) não	eventy __
75. Mudanças de atividades sociais	(1) sim	(0) não	eventz __



## Anexo D – Episódio (Hipo)maníaco

D1a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
	NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL. SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE “EUFÓRICO” OU “CHEIO DE ENERGIA”, EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a). SE “SIM”	NÃO	SIM	2
b	Sente-se, neste momento, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM	3
D2a	Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.  SE “SIM”	NÃO	SIM	3
	Sente-se, excessivamente irritável neste momento?	NÃO	SIM	4
	<b>D1a OU D2a SÃO COTADAS “SIM” ?</b>	NÃO	SIM	
D3	SE <b>D1b</b> OU <b>D2b</b> = “SIM”: EXPLORAR APENAS O EPISÓDIO <b>ATUAL</b> SE <b>D1b</b> E <b>D2b</b> = “NÃO” : EXPLORAR O EPISÓDIO <b>MAIS GRAVE</b>  <b>Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia / mais irritável :</b>			
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11

**→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3

OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) NÃO SIM  
?

Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana e lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais  
ou você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO

NÃO SIM 12

D4 É COTADA "NÃO" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

D4 É COTADA "SIM" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

**Reduced levels of leptin are associated with current depression in normal-weight women.**

Gisele Cordas<sup>1a</sup>, Marta Gazal<sup>1a</sup>, Janaína Fagundes Schulz<sup>1</sup>, Fernanda Neutzling Kaufmann<sup>1</sup>, Karen Jansen<sup>1</sup>, Jean Pierre Oses<sup>1</sup>, Luciana de Ávila Quevedo<sup>1</sup>, Luciano Dias de Mattos Souza<sup>1</sup>, Ricardo Tavares Pinheiro<sup>1</sup>, Ricardo de Azevedo Silva<sup>1</sup>, Diogo Rizzato Lara<sup>2</sup>, Manuella Pinto Kaster<sup>1</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento – Universidade Católica de Pelotas; <sup>2</sup> Biologia Celular e Molecular – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

a Both authors equally contributed to the manuscript

\* Corresponding Author

Gabriele Ghisleni (ghisleni.g@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves 373

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031

FAX: +55 53 2128 8229

Running title: Leptin levels on current depression

### **Abstract**

Major depression disorder is associated with elevated risk of numerous metabolic disturbances. Leptin resistance or deficiency have been suggested in mood regulation. Here, we investigate whether leptin levels are associated with current depression in a nested population-based study cross-sectional paired. We evaluate 256 subjects, 128 control and 128 individuals diagnosed with current depression by a structured diagnostic interview – Mini International Neuropsychiatric Interview and were drug-naïve for antidepressive. Individuals were categorized according to body mass index (BMI) in normal weight ( $\geq 18.5$  and  $< 25.0$ ), overweight ( $\geq 25.0$  and  $< 29.9$ ) or obese ( $\geq 30.0$ ). Higher leptin levels was associated with female sex ( $p=0.001$ ), body mass index ( $p=0.093$ ), and decreased in physically active subjects ( $p=0.001$ ). In gender and BMI stratified sample, lower leptin levels were associated with current depression only in normal-weight women related to control group [12.57(5.34-24.94) ng/mL vs 23.35 (11.70-53.58) ng/mL, respectively;  $p=0.016$ ]. Linear regression analysis reveals that leptin is an independent factor for current depression ( $\beta=-0.239$ ;  $p=0.045$ ) after adjustment for physical activity. Our results shows that current depression in women are associated with reduced levels of serum leptin, in a gender and BMI dependent manner.

**Keywords:** Current depression; leptin; body mass index; gender.

## 1. Introduction

Currently, the adipose tissue, no longer regarded as an inert tissue used only for energy supply, has been recognized as an endocrine organ capable to secrete several biologically active components involved in a variety of metabolic and physiological processes (Friedmann 2011; Trayhurn and Wood, 2005). Leptin is a polypeptide synthesized exponentially in proportion of adipose tissue and have recognized role in the regulation of food intake and body weight (Friedman, 2011; Havel, 1999). However, recent studies suggest a novel role for this adipokine in the regulation of mood and emotion (Banks, 2011; Dodd et al., 2013).

In fact, the effect of leptin in the pathophysiology of mood disorders, in particular depression, has been explored since insufficiency and/or leptin resistance may contribute to the vulnerability of depression (Kim et al., 2006; Lu, 2007). Studies have shown that rodents exposed to chronic unpredictable stress or chronic social defeat stress had decreased serum leptin levels associated to depressive-like behaviors (Lu, 2007). Additionally, peripheral and intrahippocampal infusion of leptin was able to reduce a variety of chronic stress-induced behaviors (Lu et al., 2006). Moreover, depressive-like behavior of diet-induced obese mice were not restored by leptin administration, suggesting a resistance to this adipokine (Yamada et al., 2011). Although, leptin insufficiency as well the hormone resistance may contribute to changes in affective state, the mechanisms remain unknown (Lu et al., 2006).

Although pre-clinical studies reveal a possible role for leptin on depressive behavior, studies evaluating the leptin signaling in depressive subjects are until now limited and controversial. Some studies reported higher, lower or no differences in

leptin levels of depressed patients when compared to healthy controls (Antonijevic et al., 1998; Deuschle et al., 1996; Gecici et al., 2005; Häfner et al., 2011, 2012; Jow et al., 2006; Kraus et al., 2001; Pasco et al., 2008; Rubin et al., 2002). Importantly to mention that a bias in female patients as well body mass status were confounder's variables in these studies.

Epidemiological research established that obese people are approximately 20% more likely to have major depressive disorder than non-obese subjects (Simon et al., 2006). In this context, higher levels of leptin could represent a link between obesity and depression, (Faith et al., 2002; McElroy et al., 2004; Stunkard et al., 2003). Moreover, it is well documented that leptin resistance occur in distinct forms of obesity, and can be caused by defects in the leptin signaling pathway possibly at several levels, including impaired transport of leptin across the blood-brain-barrier, reduced function of the leptin receptor and defects in leptin signal transduction (Munzberg et al., 2005).

In light of leptin's ability to revert depressive-like behavior in animal models, and since the role of leptin in clinical studies are very limited, the goal of this work was investigate the association between serum leptin levels and current depression in a nested population-based study cross sectional-paired, controlling by sex and body mass index.

## **2. Material and Methods**

### **2.1 Subjects**

This study is a cross-sectional paired, nested in a population-based study carried out in the city of Pelotas-RS, Brazil, with young population ranging from 15 and 35 years old. Sample selection was performed by multistage clusters, in the period of June 2011 to October 2012, considering a population of approximately 97,000 people in that

age range in the current census of 448 sectors as provided by Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE 2010). In order to ensure the necessary sample inclusion, 86 census-based sectors were systematically drawn. After identified, study subjects answered to a questionnaire, which collected socio-demographic data and drug misuse. Weight and height were used to calculate body mass index (BMI  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and individuals were categorized in normal weight ( $\geq 18.5$  and  $\leq 24.9$ ), overweight ( $\geq 25.0$  and  $\leq 29.9$ ) and obese ( $\geq 30.0$  and above) according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC; [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). All subjects were evaluated with a structured diagnostic interview – Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998).

For the purpose of the current study, we attempted to recruit subjects diagnosed with major depression in current episode and drug-naïve for antidepressant treatment from the population-based study (MDD group). Additionally, we recruited a group of control subjects without any psychiatry disorder. Control and depressive subjects were randomly selected and balanced for age, gender, and BMI. Using this strategy, we were able to obtain data on 256 subjects (128 MDD and 128 controls). Subjects self-report the medication use (oral glucocorticoids, hormone therapy, antidepressants, and oral contraceptives) being excluded from the study. The University's Ethics Committee (2010/15) approved the study protocol and all subjects provided informed consent in writing.

## **2.2 Determination of serum leptin levels**

Ten milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube in the morning at 8:00 to 11:00h or afternoon period at 14:00 to 17:00h after the interview. The blood was immediately centrifuged at 4,000

x g for 10 min, and serum was kept frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. Serum leptin levels were measured by ELISA method using commercial kits according to the manufacturer instructions (DuoSet ELISA Development Systems, Inc., USA) in a microplate reader (Molecular Devices, Spectra Max 190) and expressed in ng/mL.

### 2.3 Statistical analysis

We performed the statistical analysis by Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 21.0. Leptin levels, with skewed distribution, were log-transformed, analyzed by *Student t test* and represented by median and interquartile range. Socio-demographic characteristics according to diagnosis of major depression were analyzed by *Student t test* for continuous variables or  $\chi^2$  for categorical variables. Descriptive analyses are presented as % or mean  $\pm$  standard deviation (SD). We test the association of leptin levels and current depression in gender and BMI stratified sample. Linear regression analyze was performed to control possible confounding factors using leptin as dependent variable, current depression, and physical activity as independent variables. Values of  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant.

### 3. Results

A total of 256 young subjects between 18 and 35 years old were included in this report. Table 1 shows serum leptin levels according to socio demographic characteristics. Higher leptin levels were found in women related to men [13.2 (5.5-44.4) ng/mL vs 6.2 (1.6-13.2) ng/mL;  $p=0.001$ ], in agreement with greater circulating leptin previously described for women (Kennedy et al., 1997). Leptin levels are also influenced by BMI, with overweight and obese having higher levels than normal weight subjects [12.9 (5.5-59.2) ng/mL vs 12.0 (3.4-31.3) ng/mL vs 9.9 (3.4-20.6) ng/mL, respectively;  $p=0.093$ ], and individuals physically actives have decreased leptin levels



than non-active one [6.0 (1.0-19.4) ng/mL vs 13.0 (5.5-36.2) ng/mL, respectively;  $p=0.001$ ].

Sociodemographic and clinical characteristics of all individuals analyzed according to the presence or absence of current depression are summarized in Table 2, showing that sample was successfully balanced and no differences were found in the control and current depression groups for gender ( $p=1.000$ ), age ( $p=0.963$ ), BMI ( $p=1.000$ ). Current depression was more prevalent in subjects with low socioeconomic class [53(44.4%) vs 37(30.8%);  $p=0.081$ ], and less physically active subjects [26 (20.3%) vs 44 (34.4%); respectively;  $p=0.017$ ]. Alcohol consume [20 (17.7%) vs 3 (2.5%); respectively;  $p=0.001$ ], and smoke (47 (37.9%) vs 19 (15%); respectively;  $p=0.001$ ] were more prevalent in depressive subjects related to control one (Table 2).

Figure 1 shows for gender and BMI stratified analysis, lower serum leptin levels in normal-weight women with current depression in relation to control group [12.57 (5.34-24.94) ng/mL vs 23.35 (11.70-53.58) ng/mL, respectively;  $p=0.016$ ] (Panel A). No relation was observed between control or depressed overweight women [13.21(3.44-41.42) ng/mL vs 13.31(6.01-20.21) ng/mL, respectively;  $p=0.659$ ], and obese women [13.73 (5.86-67.43) ng/mL vs 12.89 (5.55-82.25) ng/mL, respectively;  $p=0.938$ ] (Panel A). No differences were observed between control and depressed men when analyzed in normal weight [3.67(1.35-13.02) ng/mL vs 1.77 (0.50-7.89) ng/mL, respectively;  $p=0.539$ ]; overweight [3.58 (1.53-12.79) ng/mL vs 7.17 (1.83-17.65) ng/mL, respectively;  $p=0.734$ ], and obese men [13.14(4.08-19.56) ng/mL vs 10.00(2.34-13.14) ng/mL, respectively;  $p=0.382$ ] (Figure 2, Panel B). Linear regression analysis showed that leptin is an independent factor for current depression ( $\beta=-0.239$ ;  $p=0.045$ ) after adjustment for physical activity.

#### 4. Discussion

The focus of the present study was to investigate whether serum leptin levels might be associated with current depression in a cross-sectional paired, nested in a population-based study. The main finding of this study was that normal-weight women with current depression had significantly lower levels of leptin than non-depressed group.

Leptin receptors are widely distributed in brain areas as the limbic structures involved in the control of mood and emotion, showing important functions in cognition, neurogenesis, synaptogenesis and neuroprotection (Banks, 2011; Bouret, 2009; Dodd et al., 2012; Lu 2007). Recent animal studies have been show an antidepressant action of leptin in depressive-like behavior induced by unpredictable chronic stress and chronic social defeat (Lu et al., 2006). Moreover, in diet-induced obese animals with hyperleptinemia, leptin fault as a potential antidepressant suggesting that leptin resistance more than this deficiency is involved (Yamada et al., 2011). In this model, diet substitution and weight loss, normalize leptin levels and restored the antidepressive effect of leptin (Yamada et al., 2011).

Although the role of leptin as a potential antidepressant was demonstrated in animal models, the mechanisms underlying its action in depression as well the involvement on human psychiatric disorders, are not been fully elucidated. One possible mechanism involved in leptin action seems to be the activation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) system in the hippocampus (Yamada et al., 2011). In high fat obese mice with depressive behavior and leptin resistance, leptin treatment does not increase the BDNF concentrations, probably by impaired leptin activity in the hippocampus (Yamada et al., 2011). BDNF has been considered to play an important

role in the control of the depressive state (Shirayama et al., 2002) and decreased levels of BDNF have been associated with mood disorder (Yoshida et al., 2012).

Preliminary data investigating the role of leptin in human psychiatry disorders, in particular depression, have conflicting results. Higher leptin levels was related to depressed subjects in a gender-dependent manner, with depressed women having higher levels than depressed men (Esel et al., 2005; Gecici et al., 2005; Rubin et al., 2002). Moreover, a recent study showed that the increase in leptin levels was associated with the severity of depressive symptoms, suggesting an effect mediated by higher BMI (Morris et al., 2012). Furthermore, evidences also support the hypothesis that depressive symptoms are accompanied by low levels of leptin, since depressive and schizophrenic patients have decreased leptin levels in gender-independent manner (Kraus et al., 2001). Additionally, decreased levels of leptin were detected in the cerebrospinal fluid of depressive women with suicide attempters when compared to men (Westling et al., 2004). Leptin, was also decreased in patients with major depression, although had no correlation with severity of the symptoms (Jow et al., 2006; Yang et al., 2007).

Gender-influence in depressive behavior is unclear. Evidences suggest the involvement of estrogen in depression by modulation of neurotransmitter turnover, enhancing the levels of serotonin and noradrenaline, as well in the regulation of serotonin receptor number and function (Andrade et al., 2005; Summer and Fink, 1995). A recent study showed that estrogen and progesterone supplementation might determine the sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine, once female rats ovariectomized demonstrate greater sensitivity at low dose of ketamine with no effects in male rats (Carrier and Kabbaj, 2013). Furthermore, estrogen is an effective inductor of leptin secretion by white adipose tissue in women (Casabiell et al., 1998). In this context, we could suggest that the leptin action implicated in depressive symptoms

could be an indirect regulatory effect of estrogen levels in women, since fluctuating estrogen levels and low levels have been associated with depressed mood (Ryan and Ancelin, 2012).

## **5. Conclusion**

In summary, we show that lower leptin levels are associated with current depression in a gender and BMI dependent-manner. However, mechanisms associated with leptin actions are still unclear. These data support findings with animal models of depressive-like behavior where animals chronically stressed have decreased leptin levels. However, limitations should be taken into consideration when interpreting these results. Blood samples were collected at different times of the day not considering 12-h fasting. The data presented here are derived from a one-point cross-sectional investigation of subjects in a natural setting. Moreover, we did not control in this study, some confounding factors such as steroidal hormone levels and severity of depressive symptoms. Additionally, future investigations should be necessary to investigate the potential mechanisms and systems involved in leptin effects.

## **Contributors**

Lara D, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K, Souza LDM, and Quevedo LA, were responsible for the study concept, design, or for data and biological collection samples.

Cordas G, Gazal M, Kauffman FN, Schulz JF assisted with biochemical analysis and manufacturing the manuscript. Kaster MP, Osés JP assisted with data analysis and construction of the article. All authors critically reviewed content and approved final version for publication.

## **Conflict of interest**

There was no conflict of interest regarding any of the authors.

## Acknowledgments

This study was supported by CNPq and CAPES Brazil.

## References

- Andrade, T.G., Nakamuta, J.S., Avanzi, V., Graeff, F.G., 2005. Anxiolytic effect of estradiol in the median raphe nucleus mediated by 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Behav. Brain Res.* 163, 18-25.
- Antonijevic, I.A., Murck, H., Frieboes, R.M., Horn, R., Brabant, G., Steiger, A., 1998. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J. Psychiatr. Res.* 32, 403–410.
- Banks, W.A., 2011. Extrahypothalamic effects of leptin: A therapeutic for depression and dementia? *J. Endocrinol.* 152, 2539–2541.
- Bouret, S.G., 2010. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res.* 2, 2- 9.
- Carrier, N., Kabba, M., 2013. Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology* 70, 27-34.
- Casabiell, X., Pineiro, V., Peino, R., Lage, M., Camina, J., Gallego, R., Vallejo, L.G., Dieguez, C., Casanueva, F.F., 1998. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 83, 2149–2155.
- Deuschle, M., Blum, W.F., Englaro, P., Schweiger, U., Weber, B., Pflaum, C.D., Heuser, I., 1996. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm. Metab. Res.* 28, 714–717.

- Dodd, S., Maes, M., Andreson, G., Dean, O.M., Moylan, S., Berk, M., 2013. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 42, 135-145.
- Esel, E., Ozsoy, S., Tutus, A., Sofuoglu, S., Kartalci, S., Bayram, F., Kokbudak, Z., Kula, M., 2005. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 565-570.
- Faith, M.S., Matz, P.E., Jorge, M.A., 2002. Obesity-depression associations in the population. *J. Psychosom. Res.* 53, 935–942.
- Friedman, J.M., 2011. Leptin and the regulation of body weight. *J. Med.* 60, 1-9.
- Gecici, O., Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E., Tunckol, H., Emul, H.M., Ustundag, B., 2005. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 736-738.
- Häfner, S., Ziere, A., Emeny, R.T., Thorand, B., Herder, C., Koning, W., Rupprecht, R., Ladwig, K.H., 2011. Social isolation and depressed mood are associated with elevated serum leptin levels in men but not in women. *Psychoneuroendocrinology* 36, 200-209.
- Havel, P.J., 1999. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. *Am. J. Clin. Nutr.* 70, 305-306.
- Jow, G.M., Yang, T.T., Chen, C.L., 2006. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 90, 21–27.

- Kennedy, A., Gettys, T.W., Watson, P., Wallace, P., Ganaway, E., Pan, Q., Garvey, W.T., 1997. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 1293-1300.
- Kim, C.S., Huang, T.Y., Garza, J., Ramos, F., Frazer, A., Liu, F., Lu X.Y., 2006. Leptin induces antidepressant-like behavioral effects and activates specific signal transduction pathways in the hippocampus and amygdala of mice. *Neuropsychopharmacology* 31, 237–238.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Pollmacher, T., 2001. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 73, 243–247.
- Lu, X.Y., 2007. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 648-652.
- Lu, X.Y., Kim, C.S., Frazer, A., Zangh, W., 2006. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 1593-1598.
- McElroy, S.L., Kotwal, R., Malhotra, S., Nelson, E.B., Keck, P.E., Nemeroff, C.B., 2004. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J. Clin. Psychiatry* 65, 634–651.
- Morris, A.A., Ahmed, Y., Stoyanova, N., Hooper, W. C., Staerke, C., Gibbons, G., Quyyumi, A., Vaccarino, V., 2012. The Association Between Depression and Leptin Is Mediated by Adiposity. *Psychosom. Med.* 74, 483-488.
- Munzberg, H., Myers, M.G., Jr. 2005. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat. Neurosci.* 8, 566–570.

- Pasco J.A., Jacka, F.N., Williams, L.J., Henry, M. J., Nicholson, G.C., Kotowicz, M.A., Berk, M., 2008. Leptin in depressed women: Crosssectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *J. Affect. Disord.* 107, 221-225.
- Rubin, R.T., Rhodes, M.E., Czambel, R.K., 2002. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res.* 113, 255–268.
- Ryan, J., Ancelin, M.L., 2012. Polymorphisms of estrogen receptors and risk of depression: therapeutic implications. *Drugs.* 72, 1725-1738.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J.Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S., 2002. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 22:3251-3261.
- Simon, G.E., Von Korff M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., Van Belle, G., Kessler, R.C., 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 824–830
- Stunkard, A.J., Faith, M.S., Allison, K.C., 2003. Depression and obesity. *Biol. Psychiatry* 54, 330–337.



- Summer, B.E., Fink, G., 1995. Estrogen increases the density of 5-hydroxytryptamine(2A) receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 54, 15-20.
- Trayhurn, P., Wood, I.S., 2005. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.* 33, 1078-1081.
- Westling, S., Ahren, B., Traskman-Bendz, L., Westrin, A., 2004. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J. Affect. Disord.* 81, 41–48.
- Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y., Ebihara, K., Kusakabe, T., Hosoda, K., Nakao, K., 2011. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *J. Endocrinol.* 152, 2634-2643.
- Yang, K., Xie, G., Zhang, Z., Wang, C., Zhou, W., Tang, Y., 2007. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1beta, tumor necrosis factor-alpha and leptin and their correlation in depression. *Aust N. Z. J. Psychiatry* 41, 266-273.
- Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., Hashimoto, K., 2012. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but no its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PloS One* 7, 1-6.

**Legend**

**Figure 1:** Differences on serum leptin levels between control and current depression in gender and BMI stratified sample. The figure is representative of panel (A) women analysis and (B) men analysis. Data are reported as median and interquartile range. \**P* values  $\leq 0.05$  was consider significantly and were computed by *Student t test* of log-transformed leptin levels.

Table 1: Leptin levels according to socio-demographic characteristics.

Variables		Leptin (ng/ml)	<i>n</i>	<i>P-value</i>
Gender	Female	13.2 (5.5-44.4)	175	0.001
	Male	6.2 (1.6-13.2)	80	
Ethnicity	Caucasian	11.9 (5.2-26.0)	177	0.580
	Non-caucasian	11.4 (2.9-32.6)	78	
BMI Classification	Normal-weight	12.0 (3.4-31.3)	102	0.093
	Overweight	9.9 (3.4-20.6)	88	
	Obese	12.9 (5.5-59.2)	66	
Alcohol consume	No	11.9 (3.7-29.0)	209	0.386
	Yes	11.4 (1.8-17.8)	23	
Smokers	No	11.9 (3.5-25.5)	185	0.831
	Yes	11.5 (3.5-36.0)	66	
Physical activity	No	13.0 (5.5-36.2)	185	0.001
	Yes	6.0 (1.9-19.4)	70	

Data are reported as median and interquartile range. \*P values  $\leq 0.05$  considered significantly, and computed by *Student test t* of log-transformed leptin values.

Table 2: Distribution of socio-demographic characteristics according to current depression

Variables	Diagnosis Current Depression		<i>P-value</i>	
	No	Yes		
Age (years)	26.78 ( $\pm$ 5.44)	26.75 ( $\pm$ 5.46)	0.963	
Sex	Female	88 (68.8%)	88 (68.8%)	1.000
	Male	40 (31.2%)	40 (31.2%)	
BMI classification	Normal weight	51 (39.8%)	51 (39.8%)	1.000
	Overweight	44 (34.4%)	44 (34.4%)	
	Obese	33 (25.8%)	33 (25.8%)	
Socioeconomic class	High	45 (37.5%)	32 (27.4%)	0.081
	Intermediate	38 (31.7%)	33 (28.2%)	
	Low	37 (30.8%)	53 (44.4%)	
Ethnicity	Caucasian	88 (68.8%)	90 (70.3%)	0.892
	No Caucasian	40 (31.2%)	38 (29.7%)	
Physical activity	No	84 (65.6%)	102 (79.7%)	0.017
	Yes	44 (34.4%)	26 (20.3%)	
Alcohol consume	No	117 (97.5%)	93 (82.3%)	0.001
	Yes	3 (2.5%)	20 (17.7%)	
Smoke	No	108 (85%)	77 (62.1%)	0.001
	Yes	19 (15%)	47 (37.9%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.92 ( $\pm$ 5.30)	26.86 ( $\pm$ 4.92)	0.930	
Leptin (ng/mL)	13.11 (3.46-39.52)	11.71 ( 5.25-21.60)	0.247	

Data are reported as mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), or %, n = number of individuals. \*P values were computed by  $\chi^2$  or *Student test t*, as appropriate.

