

KLEBER FRANCISCO MENEGHEL VARGAS

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS GERAIS, PERFIL
LIPÍDICO, ELETRÓLITOS, ELEMENTOS TRAÇO E BDNF EM
PACIENTES COM DEMÊNCIA**

**CAMPO GRANDE
2013**

KLEBER FRANCISCO MENEGHEL VARGAS

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS GERAIS, PERFIL
LIPÍDICO, ELETRÓLITOS, ELEMENTOS TRAÇO E BDNF EM
PACIENTES COM DEMÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

**CAMPO GRANDE
2013**

FOLHA DE APROVAÇÃO

KLEBER FRANCISCO MENEGHEL VARGAS

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS GERAIS, PERFIL LIPÍDICO, ELETRÓLITOS, ELEMENTOS TRAÇO E BDNF EM PACIENTES COM DEMÊNCIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado_____

Campo Grande (MS), 10 de dezembro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Petr Melnikov – UFMS

Prof. Dr. Almir de Sousa Martins – UFMG

Prof. Dr. Juberty Antonio de Souza – UFMS

Prof^a Dr. Lourdes Zelia Zanoni Consolo – UFMS

Prof^a Dr. Sandra Maria Silveira Denadai – UFMS

Prof. Dr. Valter Aragão Do Nascimento – UFMS

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Kleber e Stela, que me ensinaram o valor do esforço e da honestidade, a minha esposa Lubianka pelo companheirismo e paciência e a minha filha Ana Clara, razão maior da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Petr Melnikov**, que com humildade, generosidade, paciência e dedicação não só me orientou, mas ensinou-me sobre pesquisa, ciência e vida. Um exemplo de mestre, cientista, intelectual e ser humano. Orgulho-me de ter sido seu aluno.

Aos meus **colegas de turma**, pelas trocas de idéias e bons momentos de convívio.

Aos **Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos, todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro-Oeste**, que me possibilitaram esta oportunidade de crescimento intelectual.

Aos **funcionários do asilo São João Bosco** pela ajuda constante.

A **Prof. Dra. Ana Rita Coimbra e ao Mestre Anderson Fernandes da Silva** por disporem de seu tempo e conhecimento a me ajudar.

Aos colegas e amigos, **Juberty Antonio de Souza e Danusa Céspedes Guizzo Ayache**, pelo apoio e companheirismo.

Aos **voluntários e familiares dos pacientes** pela colaboração e confiança.

E principalmente **aos pacientes**, por me darem a oportunidade de aprender, sem eles nada do esforço teria sentido.

Muito Obrigado!

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos.”

(Marcel Proust)

RESUMO

Avaliação de parâmetros bioquímicos gerais, perfil lipídico, eletrólitos, elementos traço e BDNF em pacientes com demência. Campo Grande; 2013. [Tese – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul].

O presente estudo é uma investigação clínica controlada dos parâmetros hematológicos gerais, elementos traço e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com demência moradores em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Cinquenta e nove adultos, com 60 anos de idade ou mais velhos, participaram do estudo. Foram considerados dois grupos de pacientes: com síndrome demencial (SD) e os idosos saudáveis (IS). Esta escolha se deve à esperada diferença em indicadores bioquímicos acima citados. Os critérios diagnósticos concordam com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4^o edição, texto revisado (DSM-IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana. Para a avaliação das funções cognitivas, em paralelo, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Para coletar dados bioquímicos e hematológicos gerais foram usadas técnicas laboratoriais comuns. Concentrações de zinco e cobre foram estimadas usando a espectrofotometria de absorção atômica por chama, os níveis de BDNF foram determinados pelo sistema de imunoensaio BDNFmax Promega V. Os resultados principais mostram que não existem diferenças significativas entre pacientes com SD e IS na maioria dos parâmetros hematológicos, com exceção do perfil lipídico: no grupo SD os níveis do HDL foram mais baixos. Quanto às concentrações de zinco, cobre e BDNF, não foram observadas mudanças significativas entre os dois grupos. O presente estudo fornece evidências de que a grande dispersão observada nesses parâmetros pode ser devida à natureza multifatorial da demência e, conseqüentemente, à inter-relação de vários fatores difíceis de identificar. Além disso, a falta de uma metodologia única para a determinação de BDNF dificulta a comparação e interpretação dos dados de várias fontes. Finalmente, nossos resultados confirmam que o MEEM providencia as pontuações estratégicas importantes e eficazes para a avaliação de pacientes com demência.

Palavras-chave: demência, BDNF, HDL, eletrólitos, elementos traço.

ABSTRACT

Evaluation of general biochemical parameters, lipid profile, electrolytes, trace elements and BDNF in patients with dementia. Campo Grande, 2013.
[Thesis – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul].

The current study is a controlled clinical investigation of the general hematologic parameters, trace elements and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with dementia in Campo Grande, Mato Grosso do Sul State, Brazil. Fifty-nine adults aged 60 or older participated in the study. Subjects of two different groups were considered: patients with dementia syndrome (DS) and healthy older people (HO). These groups were chosen because of the expected difference in the above biochemical indicators. The diagnostic criteria were chosen in accordance to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^o edition, revised text (DSM-IV-TR) published by the American Psychiatric Association. In parallel, the Mini Mental State Examination (MMSE) was applied to assess cognitive functions. Routine techniques were used to collect hematological and common biochemical data. Zinc and copper concentrations were determined by flame atomic absorption spectrophotometry, BDNF levels were determined by the Promega BDNFmax Immunoassay System V. The main results show that there are no remarkable differences found between the DS and HO patients in most hematological parameters, except for lipids profile: HDL levels were statistically lower in DS group. As for the concentrations of zinc, copper and BDNF no significant changes were observed across the diagnostic groups. The present study provides evidence that a scattering in these parameters may be due to the multifactorial nature of dementia, and consequently, to the interrelationship of various factors difficult to identify. Moreover, the lack of a common unique methodology for BDNF makes difficult the comparison and interpretation of data from different sources. Finally, our results confirm that MEEM scores are important and effective strategies for evaluating demented patients.

Keywords : dementia , BDNF , HDL , electrolytes , trace elements .

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 - Eletrólitos em relação aos transtornos psiquiátricos.....	42
Tabela 1 - Parâmetros descritivos da amostra.....	52
Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos gerais.....	53
Tabela 3 - Parâmetros do perfil lipídico.....	53
Tabela 4 - Parâmetros do metabolismo mineral.....	54
Tabela 5 - Resultados referentes ao nível de BDNF, em cada gênero, entre indivíduos do grupo controle e indivíduos do grupo demência.....	54
Tabela 6 - Correlação linear entre as variáveis idade, escolaridade, escore no MEEM e nível de BDNF.....	56
Tabela 7 - Resultados referentes à idade, escolaridade, escore no MEEM e taxa de BDNF, em indivíduos controle e indivíduos com demência.....	57
Tabela 8 - Resultados referentes a parâmetros bioquímicos em indivíduos controle e indivíduos com demência.....	58
Tabela 9 - Resultados referentes ao perfil lipídico em indivíduos controle e indivíduos com demência.....	59
Tabela 10 - Resultados referentes ao metabolismo mineral em indivíduos controle e indivíduos com demência.....	59
Quadro 2 - Níveis de BDNF em grupo controle e pacientes com demência em testes de diferentes laboratórios.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Placa senil.....	26
Figura 2 - Gráfico de calibração.....	50
Figura 3 - Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre a escolaridade dos indivíduos e o escore no MEEM.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
Ach	Acetilcolina
ADAS-Cog	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclica
APOE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
A β	Proteína β -amilóide
Bcl-2	Linfoma 2 de Célula-B
BDNF	Fator Neurotífico Derivado do Cérebro *
BDNF m	Fator Neurotífico Derivado do Cérebro Maduro
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DA	Demência de Alzheimer
DCL	Demência de Corpos de Lewy
CID-10	Classificação Internacional das Doenças, 10ª edição
DM	Demência Mista
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPu	Demência Pugilística
DP	Demência de Pick
CREB	Proteína Responsiva ao Elemento Ligante
DSM IV TR	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição, texto revisado
DV	Demência Vascular
ECT	Eletroconvulsoterapia
ELISA	Ensaio de Imunosorbância Ligada a Enzima

EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EN	Emaranhados Neurofibrilares
FCE	Fator de Crescimento Epidermal
FCN	Fator de Crescimento Neuronal
FCF	Fator de Crescimento do Fibroblasto
FCVE	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
FNT	Fator de Necrose Tumoral
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
GH	Hormônio de Crescimento
Gsk-3	Glicogênio Sintase Quinase-3
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	Lipoproteína de Densidade Intermediária
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LPL	Lipoproteína Lipase
MAPK	Proteína-Quinase Ativada por Mitogênio
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MOCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NMDA	N-Metil D-Aspartato
NHU	Núcleo do Hospital Universitário
NT	Neurotrofina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron

PIK-3	Fosfatidilinositol Quinase-3
PKA	Fosfoquinase A
PLC	Fosfolipase C
PPA	Proteína Precursora de Amilóide
Pró-BDNF	Pró-Fator Neurotórico Derivado do Cérebro
PS	Placas Senis
p75NTR	Receptor de Neurotrofina p75
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucléico
RPM	rotações por Minuto
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TC	Tomografia Computadorizada
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
Trk	Receptor Tirosina Quinase
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
T4	Hormônio Tiroxina
UFMS	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
VDRL	Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

* Nos casos quando não está especificada a procedência do BDNF, trata-se de BDNF sérico

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celcius
kDa	kDalton (unidade de massa atômica)
mEq/L	Miliequivalente por Litro
mg/dL	Miligrama por Decilítro
mM	Milimol
ng/ml	Nanograma por Mililítro
p	Valor de Probabilidade
pg/ml	Picogramas por Mililítro
r	Coeficiente de Correlação Linear
U/L	Unidade por Litro
ug/L	Micrograma por Litro
uUI/mL	Micrograma de Unidade Internacional por Mililitro
µg/g	Micrograma por Grama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 RESUMO BIBLIOGRÁFICO	17
2.1 Demências	17
2.1.1 Histórico.....	17
2.1.2 Epidemiologia.....	19
2.1.3 Conceito de Demência.....	20
2.1.4 Neuropatologia das Demências.....	25
3. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro – BDNF	30
4. Elementos-traços	37
5. Perfil Lipídico	43
3. OBJETIVOS	46
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
6. RESULTADOS	52
7. DISCUSSÃO	60
8. CONCLUSÕES	72
9. REFERÊNCIAS	73
10. APÊNDICE A	96
11. APÊNDICE B	98
12. ANEXO A	100
13. ANEXO B	101

1. INTRODUÇÃO

Os quadros demênciais constituem uma síndrome que vem aumentando nas últimas décadas. Esta elevação é devida principalmente ao envelhecimento da população mundial. Existe uma relação direta entre a idade e o risco de apresentar algum tipo de demência, sendo essa associação comprovada por estudos epidemiológicos (Prince *et al*, 2013). Porém, alguns pesquisadores relacionam a demência com certas faixas de idade mais do que com o envelhecimento, alegando que existe um aumento bimodal em estratos etários mais avançados. Uma queda na taxa de aumento ocorre após os 80 anos e a incidência se estabiliza a partir dos 90 anos, constituindo 40% dos casos de demências (Aevarsson e Skoog,1996). No Brasil, este quadro não é muito diferente. Ressalta-se que, até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo com maior número de pessoas idosas e estima-se que a partir dessa data os idosos constituirão aproximadamente 30 milhões de pessoas, equivalente a 15% da população total (IBGE, 2013). É evidente que, conforme essa projeção haverá em torno de 1.500.000 idosos com demência no Brasil.

No plano econômico, os custos, tanto diretos quanto indiretos das demências no mundo, constituem em torno de 604 bilhões de dólares (Wimo *et al*, 2013), podendo comprometer até 66% da renda familiar com gastos decorrentes com medicações e com a contratação de cuidadores (Veras *et al*, 2006).

Em termos da incidência, a demência de Alzheimer é a mais representativa, seguida pela forma vascular, suas variações e outras. A sintomatologia inicial dos quadros é diversa, podendo ocorrer alterações da memória, no caso da doença de Alzheimer, ou alterações comportamentais e de humor, como na demência fronto-temporal (também chamada de demência de Pick). De qualquer modo, todas elas evoluem, na fase avançada, manifestando-se nas alterações da memória. Essas evoluem conforme a “lei da regressão mnêmica de Ribot”, segundo a qual o indivíduo que sofre uma lesão cerebral tende a perder os conteúdos da memória na ordem do sentindo inverso as quais foram obtidas (Dalgalarrondo, 2008). Nas fases finais neste processo involutivo o paciente acaba perdendo suas capacidades, precisando de cuidadores para

conseguir vestir-se, alimentar-se, e até higienizar-se. E finalmente, indo à óbito, geralmente, devido aos quadros orgânico-infecciosos.

Infelizmente, o tratamento das demências ainda está longe de ser eficaz, pois nas circunstâncias atuais, acaba atuando nas conseqüências neuroquímicas sem influir na sua etiologia. Além disso, a fisiopatologia tão pouco é satisfatoriamente estabelecida e os diagnósticos carecem de um aprimoramento, sobretudo para os casos subsindrômicos e as formas iniciais.

O resumo bibliográfico é planejado de modo a apresentar primeiro o objeto clínico que é a demência, e logo suas manifestações, visando entender melhor a síndrome e a possibilidade de se encontrar marcadores biológicos, ou possíveis fatores de risco/proteção.

2. RESUMO BIBLIOGRÁFICO

2.1 Demências

2.1.1 Histórico

No século IV a.C., Aristóteles associou a idade avançada com o declínio da cognição. Porém, a doutrina aristotélica acreditava que o centro das atividades mentais era o coração. Já Hipócrates acreditava que o centro da atividade mental era o cérebro, mas, o reconhecimento deste como centro das funções mentais é creditada a Alcmaeon. No século I a.C., Cícero em sua obra “A Arte de Envelhecer” descreveu o declínio cognitivo nos idosos e achava que era possível evitá-lo, através de atividades intelectuais e físicas.

Galeno também associou a perda de memória com o envelhecimento, mas atribuía esse sintoma ao desequilíbrio de certos fluidos corporais, já que na época, acreditava-se que as doenças eram causadas por alterações desses, a chamada teoria dos humores. Esta afirmava que o excesso ou diminuição de um dos quatro tipos de humores (bílis negra, bílis amarela, sangue e fleugma) levaria a pessoa ficar enferma. Oribasius, médico do imperador Juliano, relacionava a calvície com a perda cognitiva. Apesar de sabermos, atualmente, não haver essa relação, tem seu mérito, pois foi uma clara tentativa de associação de um fenótipo a uma síndrome.

No século XVII, Thomas Willis associou a idade avançada com o empobrecimento intelectual, além de descrever o quadro, que hoje, chamaríamos de demência vascular (Roman, 2002 *apud* Brucki *et al*, 2011).

Na França, Philippe Pinel foi um dos primeiros a utilizar o termo demência. Porém, foi seu contemporâneo Esquirol quem consagrou o termo na psiquiatria na sua obra “*Des Maladies Mentales*”. Este psiquiatra diferenciava o retardo mental da demência, pois no primeiro haveria o caráter adquirido, já na demência, ocorreria um atraso perceptível no desenvolvimento esperado. Outro psiquiatra, Morel usou o termo “demência precoce” para descrever o que chamamos atualmente de esquizofrenia, pois pela sua conceituação ocorreria uma deterioração cognitiva progressiva desse quadro.

Em 1906, o neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer deu a descrição do quadro clínico referente à sintomatologia demencial. Também realizou um estudo *post-mortem* no cérebro dessa paciente, revelando uma atrofia cortical difusa, além de placas características ao exame microscópico. Kraepelin, famoso psiquiatra alemão, chamou o quadro descrito como doença de Alzheimer, e a considerou como sendo uma demência pré-senil (Nitrini, 2005 *apud* Brucki *et al*, 2011).

Em 1892, Arnold Pick, professor de Neuropsiquiatria em Praga, descreveu uma série de casos de demência, que apresentavam atrofia cortical localizada em região de lobos frontais, além, de uma clínica diferente dos casos de demência de Alzheimer, pois possuem mais alterações comportamentais e menos de memória no início da doença. Hoje, esse tipo de demência recebe o nome de demência de Pick.

A partir das décadas de 50 e 60 do século passado, já acreditava-se que a maioria das pessoas, que desenvolviam demência depois dos 65 anos de idade, a chamada demência senil, sofriam de alguma forma de insuficiência cérebro-vascular, chamada na época de demência arteriosclerótica (Nitrini, 2005 *apud* Brucki *et al*, 2011).

Atualmente, as técnicas de neuroimagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são usadas para ajudar o diagnóstico, mas também servem como marcadores iniciais de quadros demenciais. Os exames de PET (tomografia por emissão de pósitron) e SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) mostram alterações no metabolismo e fluxo em determinadas regiões cerebrais, inicialmente nos lobos temporais e parietais. Estas alterações aparecem nesses exames até alguns anos antes que o aparecimento dos sintomas. Isto pode representar futuramente a realização de exames de triagem em pacientes com mais de 60 anos, que possuam história familiar, em parentes de 1º grau com demências ou variações genéticas, ou possuir fatores de risco para a doença, como possuir o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE). É questionado se o diagnóstico mais precoce associado a um início de tratamento poderia resultar em prognósticos mais favoráveis. Em tese sim, porém, existe a necessidade de realizar os estudos e dispor tratamentos mais adequados, que tratem a causa da demência, e não, suas conseqüências, isto é, a diminuição do neurotransmissor acetilcolina. Estas

drogas, chamadas de anticolinesterásicos, atualmente são amplamente usados no tratamento de algumas demências. Agem fazendo diminuir os efeitos da acetilcolinesterase, a enzima que degrada a ACh, mas não impedem a morte neuronal progressiva.

É importante salientar que apesar do leque cada vez maior de exames complementares, como os de imagem (TC, RM, SPECT e TEP) o diagnóstico é eminentemente clínico. Isto se refere igualmente aos testes neuropsicológicos, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Desenho do Relógio, *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), Prancha do Roubo dos Biscoitos, que são usados para triagem e acompanhamento dos casos.

2.1.2 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde informa que no ano 2000 havia mais de 600 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade no mundo. Atualmente, 11,5% da população mundial é idosa e dentro de dez anos o planeta terá um bilhão de pessoas com mais de 60 anos. Em 2050, os idosos serão dois bilhões de pessoas ou 20% da população (OMS, 2013).

No Brasil, no ano 2000, a proporção de idosos na população era de quase 9%. O último censo realizado no Brasil mostrou que pessoas com mais de 60 anos somam 20.590.597 habitantes, ou 10,8% do total da população brasileira, esta estimada em 190.755.799 habitantes (IBGE, 2013).

Atualmente, a expectativa de vida no Brasil é de 73,7 anos. Em Mato Grosso do Sul a expectativa é exatamente a mesma. Até 2020, o número de idosos pode chegar a 13% do total da população. A esperança de vida ao nascer em 2013 é de 74,2 anos, apesar de ainda menor que muitos países desenvolvidos ela aumentará, sendo que em 2050 a vida média do brasileiro será de 81,29 anos. Pessoas com mais de 80 anos serão 6,39% do total da população brasileira em 2050. Atualmente, esse percentual corresponde a 1,37% da população (IBGE, 2013).

A prevalência de demência na população global acima de 60 anos foi estimada entre 5% a 7%, sendo a maior prevalência na América Latina (8,5%), estimando-se 35,6 milhões de pessoas com demência em 2010 e com estimativa de 115,4 milhões, em 2050 (Prince *et al*, 2013). A demência afeta 5% da

população idosa acima de 65 anos. Acima de 80 anos essa freqüência pode alcançar até 25%. A doença de Alzheimer e a demência vascular contribuem, isoladamente ou em combinação, com aproximadamente 80% de todos os casos (Chaves, 2004), sendo que a demência do tipo Alzheimer corresponde em torno de 55% dos casos (Bachman, 1992). A prevalência de demência no Brasil foi analisada por Fagundes e cols. (2011), através de revisão sistemática, e foi encontrada uma taxa de prevalência que variou de 5,1% a 19%, sendo pobres, analfabetos, mulheres e pessoas de idade mais avançada os mais acometidos.

Obviamente, envelhecer não significa adoecer ou demenciar. Tanto que se diferencia senescência, definida como o processo de envelhecimento não associado a doenças, mas com suas particularidades próprias, de senilidade que é o envelhecimento associado a doenças.

2.1.3 Conceito de Demência

O termo demência vem do latim *de*: ausência, falta ou diminuição e *mentis*: alma, mente, associado ao sufixo *ia*: condição, estado. Ou seja, o termo relaciona-se com um estado de “perda da mente”. A demência, atualmente, é definida como uma síndrome que causa alterações em várias funções corticais, como a memória, o pensamento, a capacidade de orientação, o cálculo, a linguagem, e a capacidade de planejar e executar tarefas. Nos casos mais avançados, até mesmo impede o indivíduo de executar tarefas básicas, sem ajuda de terceiros. Na fase terminal o paciente perde o controle dos esfíncteres urinário e intestinal, geralmente indo à óbito devido a quadro de infecções secundárias, como pneumonia. A demência é de natureza, geralmente crônica, apesar de existirem causas potencialmente reversíveis, como por exemplo, a deficiência de vitamina B12, o hematoma subdural e a hidrocefalia de pressão normal.

A síndrome demencial é decorrente de uma doença cerebral, que pode ter sua origem em alterações neurodegenerativas, com causas ainda não compreendidas, como a mais comum delas, a demência de Alzheimer, ou por alterações causadas por infartos no SNC, a demência do tipo vascular.

Os compêndios classificatórios, mais utilizados pelos clínicos e em pesquisas na psiquiatria, que são a Classificação Internacional das Doenças, 10°

edição (CID-10), da Organização Mundial da Saúde e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4º edição revisada (DSM-IV-TR), da Associação Americana de Psiquiatria dão ênfase a alteração da memória. Alguns autores, porém, como Mendez e Cummings (2003) dão igual importância para outras áreas, visto que a demência fronto-temporal acomete inicialmente outras áreas, como a capacidade de julgamento, antes de acometer a memória.

Segundo a CID-10, as diretrizes diagnósticas para demência são a evidência de um declínio, tanto na memória quanto no pensamento, o qual é suficiente para comprometer atividades pessoais da vida diária. Há comprometimento da capacidade de raciocínio e uma redução do fluxo de idéias.

Já o DSM-IV TR indica que a característica essencial de uma demência consiste no desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos, que incluem comprometimento da memória e, pelo menos, uma das seguintes alterações cognitivas:

1. afasia, que é definida como a perda da linguagem, falada e escrita, por incapacidade de compreender e utilizar os símbolos verbais (Dalgalarrodo, 2008).
2. apraxia, que é a incapacidade de executar os movimentos coordenados, sem que exista paralisia (Pontes, 2008).
3. agnosia, que se mostra como a incapacidade de reconhecimento de objetos, sem a presença de defeitos sensoriais, perturbações da consciência ou alterações intelectuais, e quando o objeto é familiar ao paciente (Pontes, 2008).

Os déficits devem ser graves o suficiente para comprometer o funcionamento social ou ocupacional e representar um declínio em relação ao nível superior de funcionamento anteriormente apresentado.

A Academia Brasileira de Neurologia (2011), através do grupo formado por Frota e cols. (2011), dividiu o diagnóstico de demência de Alzheimer em três fases: demência, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência pré-clínica, sendo esta última só utilizada em pesquisa científica. O consenso utilizou-se de marcadores clínicos, como a detecção do peptídeo β -amilóide ($A\beta$) e proteína tau, avaliados através da diminuição da concentração da $A\beta$ no líquido, ou identificação do depósito das mesmas em tecido cerebral, através dos exames de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Além desses, também se incluiu a detecção de atrofia hipocampal, avaliada através do exame

de ressonância magnética (RM) e o hipometabolismo de áreas cerebrais específicas, verificada através do método PET.

A importância desses exames é a possibilidade de detecção precoce, podendo ocorrer alterações detectáveis no PET até alguns anos antes do início dos sintomas. Segundo a Academia Brasileira de Neurologia os critérios clínicos principais para o diagnóstico de demência, de qualquer etiologia são:

1. Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:

- 1.1. Interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais;
- 1.2. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho;
- 1.3. Não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior;

2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado diante a combinação de:

- 2.1. Anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história; e
- 2.2. Avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir diagnóstico confiável.

3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- 3.1. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;
- 3.2. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou seqüenciais;
- 3.3. Habilidades visuais-espaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora;

3.4.Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor;

3.5.Personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações de humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

A ABN (2011) definiu a possibilidade dos seguintes diagnósticos relacionados à demência de Alzheimer: provável, possível e definida. Para o quadro possível os critérios para DA são preenchidos, porém o curso é atípico, a apresentação é mista, ou os detalhes da história são insuficientes. No quadro de DA definida o paciente preenche o diagnóstico para DA e o exame neuropatológico demonstra a presença da DA. Os critérios clínicos centrais são:

1. Demência da doença de Alzheimer provável (modificado de McKhann *et al.*, 2011)

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

1.1.Início insidioso (meses ou anos).

1.2.História clara ou observação de piora cognitiva.

1.3.Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:

Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado).

Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado).

- Linguagem (lembrança de palavras).

- Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultaneoagnosia, e alexia).

A simultaneoagnosia é definida como a impossibilidade de reconhecer a totalidade da figura, embora permaneça a possibilidade de reconhecer suas partes e a alexia refere-se às incapacidades de leitura (Pontes, 2008).

- Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).

1.4.Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou comorbidades, principalmente a doença vascular cerebral.

1.5.O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:

- Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou
 - Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou
 - Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou
 - Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como variante não-fluente, com agramatismo importante; ou
- Anomia é a falta da capacidade de nomear objetos (Sadock et al, 2007), mas que também é definida como falta de objetivos e identidade, porém no texto possui o primeiro significado, e agramatismo é a fala condensada, com ausência de muitas das palavras de ligação.*
- Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através do PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional).

No quadro demencial não há alteração no nível de consciência, esta alteração, quando presente, deve-se fazer pensar em um quadro de *delirium*, não que um paciente com demência não possa apresentar *delirium* (pode ocorrer o *delirium* sobreposto a demência). Aliás, por possuir demência, o indivíduo aumenta suas chances de desenvolver um quadro de síndrome cerebral aguda,

mas a demência “pura” não causa diminuição no nível neurológico da consciência.

Além disso, há de se ter o cuidado em identificar os quadros de comprometimento cognitivo leve (CCL). Este diagnóstico é definido pelo *European Consortium on Alzheimer’s Disease* (2006) como uma queixa cognitiva percebida pelo paciente e/ou informante, onde ocorre um declínio em relação a habilidades prévias no último ano, sendo esse comprometimento cognitivo relacionado à memória e/ou outro domínio cognitivo, porém sem maiores repercussões para a vida diária. Ademais, não se ter critérios suficientes para caracterizar um quadro de demência.

2.1.4 Neuropatologia das Demências

O cérebro de pacientes com doença de Alzheimer pode ter na macroscopia um aspecto normal, porém, pode apresentar uma atrofia cortical difusa especialmente, em região de hipocampo, giro temporal médio e giro angular. Em casos avançados ocorre palidez do lócus cerúleo (Grinberg *apud* Brucki *et al*, 2011). Observa-se, nos exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética uma atrofia dos giros, principalmente, em região frontal e temporo-parietal, além, de alargamento dos sulcos e aumento dos ventrículos.

No que diz respeito ao tecido cerebral, na microscopia foram descritas as placas senis (Figura 1), que são formadas principalmente de proteína beta-amilóide. A proteína β -amilóide é formada durante o processamento da proteína precursora de amilóide (PPA), que é uma proteína do tipo receptor transmembrana, presente no cérebro normal. A PPA é um composto que pode participar da manutenção da integridade e da regulação sináptica. Talvez, regulando a atividade citotóxica do glutamato. A PPA é codificada no cromossomo 21 e processada na membrana celular pelas secretases. O β -amilóide é um fragmento curto da PPA, e é insolúvel, acumulando-se do lado de fora da célula durante o processamento da PPA. A proteína β -amilóide é tóxica para as sinapses e pode levar a morte celular. A clivagem normal da PPA leva a formação de fragmentos solúveis, não geradores de proteína β -amilóide. Porém, a clivagem anormal produz fragmentos intactos de proteína β -amilóide, que são

insolúveis. Estas vão formar as placas difusas, que não são suficientes por si só para causar demência, inclusive, muitos idosos normais às possuem. Quando essas placas progridem para as chamadas placas senis, a progressão para a demência é mais comum. Estas placas senis, na DA têm aumento da sua formação, e são formadas centralmente por proteína β -amilóide circundada por proteínas sinápticas, proteínas inflamatórias, fibrilas neuríticas e células gliais ativadas, além de alguns oligoelementos (Curtain *et al*, 2001 *apud* Permyakov, 2009).

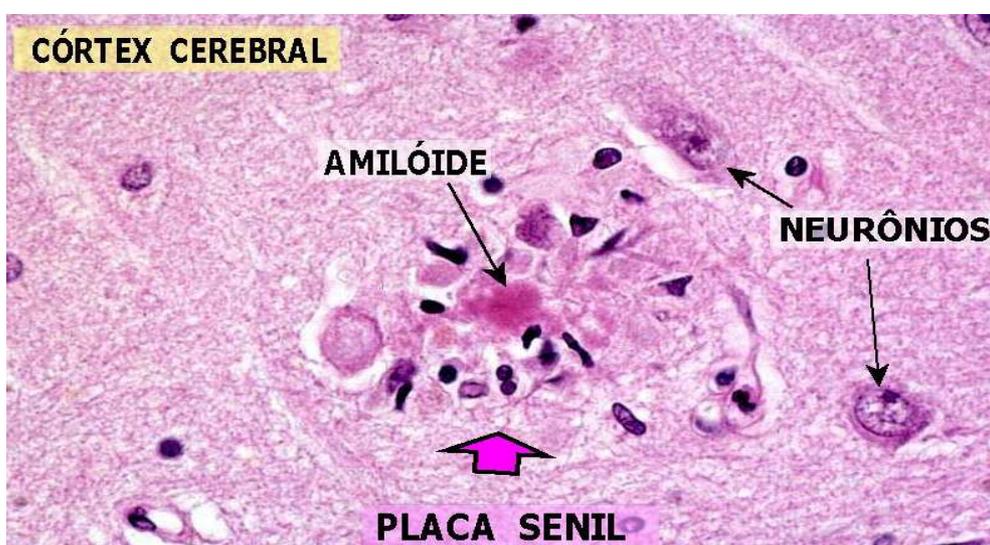


Figura 1 – Placa senil

Fonte: www.auladeanatomia.com/neurologia/telencefalo.htm

As placas senis são tóxicas para as sinapses e neurônios adjacentes, contribuindo para o processo de morte neuronal. As placas senis são distribuídas difusamente no córtex cerebral, apesar de inicialmente surgirem na região de hipocampo e na porção anterior da base do cérebro. Com a progressão da doença todo o neocórtex e substância cinzenta subcortical são afetados. A progressão começa no hipocampo, evoluindo para a substância cinzenta neocortical e subcortical dos lobos temporais, parietais, frontais, e finalmente, os lobos occipitais. (Zabar *apud* Jones Jr, 2006).

A clivagem anormal da β -amilóide pode ser causada por alterações no metabolismo da PPA como a mutação do gene da PPA, excesso de genes da PPA, como o que ocorre na trissomia do 21 (Síndrome de Down), mutações nos

cromossomos 1 e 14, hipoxia, toxinas e metais, como o alumínio e o excesso de radicais livres (Brucki *et al*, 2011).

Há ainda duas proteínas, as pré-senilina 1 e 2. Estas são codificadas nos cromossomas 14 e 1, respectivamente. Ambas participam do processo de produção da PPA, e estas duas variações genéticas estão relacionadas com a maioria dos casos de DA de início precoce, ou seja, antes dos 65 anos de idade (Meira-Lima *et al*, 2007).

Os emaranhados neurofibrilares também estão envolvidos na patogênese da DA. Estes surgem no interior dos neurônios, e são formados pela hiperfosforilação da proteína tau, que é essencial para a manutenção do citoesqueleto. A proteína tau é ligada aos microtúbulos e mantêm a arquitetura da célula. A hiperfosforilação desestrutura o citoesqueleto, levando a morte neuronal (Iqbal e Grudke-Iqbal, 2006).

O principal agente de risco é a idade avançada, o que pode estar diretamente relacionado com o estresse oxidativo (peroxidação lipídica, oxidação protéica, oxidação de DNA e RNA), que aumenta com o avanço da idade e tem papel central nos mecanismos patogênicos da neurodegeneração. O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a habilidade da célula lidar com sua presença, usando um conjunto de antioxidantes e enzimas desintoxicantes. Esses incluem superóxido dismutase, catalase e glutathione. O desequilíbrio resultante leva a disfunção celular (Permyakov, 2009).

Outras questões também parecem estar relacionadas, como por exemplo, fatores genéticos. Nos seres humanos existem dois alelos da apolipoproteína E, que possuem 5 isoformas: APOE 1 a 5, que são codificadas no cromossoma 19. O alelo $\epsilon 4$ está associado a um maior risco de doença de Alzheimer, de início mais precoce, e este risco aumenta em homozigotos. Já o alelo $\epsilon 2$ parece ser protetor, diminuindo o risco para o desenvolvimento da doença. O polimorfismo genético da apolipoproteína E (ApoE) está associado com a DA, demência de corpos de Lewy (DCL) e demência de Pick (DP) (Jones, 2006; Brucki *et al*, 2011).

A patologia da DA não está limitada apenas às alterações neuronais, mas também, por alterações no microambiente ao redor dos neurônios, como a secreção insuficiente do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) produzida pelos astrócitos. Este déficit de BDNF e o transporte deficitário de A β

leva a uma disfunção mitocondrial. Esta disfunção parece prejudicar e atenuar o sinal do BDNF com seu receptor: o trkB (Akatsu *et al*, 2006).

Pesquisas apontam uma diminuição do BDNF em indivíduos com demência (Fumagalli *et al*, 2006; Tapia-Arancibia *et al*, 2008) e na expressão gênica de BDNF e de seu receptor (Allen *et al*, 1999), apesar de Woolley e cols. (2012) não considerarem o BDNF um biomarcador diagnóstico confiável para distinguir doenças neurodegenerativas.

Estudos realizados *post-mortem* em sujeitos com DA também mostraram redução de BDNF (Falnestock *et al*, 2002; Peng *et al*, 2005). Contudo, Ziegenhorn e cols. (2007) não encontraram diferenças e Durany e cols. (2000) encontraram aumento na concentração de BDNF. Em relação aos pacientes de outros grupos, Yasutake e cols. (2006) demonstraram que pacientes com DA têm níveis de BDNF menores do que os pacientes com demência vascular (DV) e grupo-controle.

O BDNF parece ter efeito semelhante ao antidepressivo quando administrado via intracerebral em hipocampo ou área tegmental ventral em modelos animais de depressão (Post, 2007). Porém, estudo de Hellweg e cols. (2008) encontrarem declínio de BDNF após o tratamento com paroxetina (antidepressivo inibidor seletivo de recaptção de serotonina), mas encontraram aumento com o uso de imipramina (antidepressivo tricíclico).

As doenças cérebro-vasculares têm como causa a progressiva alteração nos vasos sanguíneos cerebrais, como o acúmulo de colesterol nas paredes das artérias, que leva ao espessamento e endurecimento destes, ocasionando a redução ou a completa parada do fluxo sanguíneo nas regiões cerebrais irrigadas por estas artérias, podendo levar a um acidente vascular cerebral (AVC). A demência vascular compreende diversas formas de apresentação clínica, que são dependentes do local de irrigação sanguínea acometida. Podem se apresentar sob síndromes clínicas corticais (Brucki *et al*, 2011) e/ou subcorticais, por comprometimento de grandes vasos, pequenos vasos, por isquemia ou por hipoperfusão, ou ainda de causa hemorrágica (Román, 2002).

A demência vascular do tipo cortical consiste em alterações motoras e sensoriais unilaterais, associado a afasia e tem início abrupto. O paciente acometido apresenta disfunção executiva e pensamento abstrato afetado, e a progressão típica é em degraus.

A demência vascular subcortical é a forma mais comum na população idosa. Estes são mais suscetíveis a lesões tromboembólicas dos grandes vasos cerebrais, mas também a lesões isquêmicas de pequenos vasos, resultando em lacunas, microinfartos corticais e leucoencefalopatia periventricular isquêmica do tipo Biswanger. A clínica se manifesta com problemas de marcha ou alterações súbitas da cognição (Brucki *et al*, 2011).

A demência mista (DM) é definida por alguns autores como sendo a coexistência de eventos característicos da DA e a doença vascular cerebral (Dong *et al*, 2013). É um tipo de demência difícil de definir e diagnosticar, pois há uma ausência de critérios bem definidos. Existe um percentual significativo de pacientes com diagnóstico de DA que possuem alterações vasculares, que não necessariamente os façam ser diagnosticados como portadores de DV. Para o diagnóstico são utilizados critérios clínicos e a neuroimagem. A clínica é variada, pois depende da área e da extensão cerebral acometida. Mas, a apresentação mais comum da DM é a de um paciente com sintomas e características clínicas típicas de DA que sofre piora abrupta, acompanhada pela presença de sinais clínicos de AVC. A neuroimagem mostra alterações compatíveis com lesões vasculares associada às alterações encontradas nos casos de DA, como atrofia cortical difusa e diminuição da região de hipocampo.

A Demência com corpos de Lewy tem sua patogênese em lesões histopatológicas eosinófilas típicas, os assim chamados corpos de Lewy. Encontram-se nos neurônios da substância negra e nos núcleos do tronco cerebral. Este é formado, principalmente, pela proteína sinucleína. O quadro clínico caracteriza-se por um estado mental flutuante, alucinações visuais vívidas, ilusões e alteração de memória; parkinsonismo (bradicinesia, rigidez muscular, e menos frequentemente tremor), além de quedas frequentes. Não existem alterações específicas de exames laboratoriais e nos exames de imagem observa-se relativa preservação do volume do hipocampo (Brucki, 2011).

Na Demência de Pick ocorre gliose, perda neuronal e degeneração espongiiforme nas camadas superficiais do neocórtex frontal e temporal. Há formação dos corpos de Pick em torno de 25% dos casos. Estas são inclusões citoplasmáticas redondas e arginófilas, sendo patognomônicas a sua presença no giro denteado. Encontra-se também no interior das inclusões neuronais a proteína tau patológica. Geralmente ocorre no período pré-senil. As

características clínicas mais típicas são as alterações de comportamento e personalidade, o indivíduo passa a ser desorganizado, desinibido e socialmente inadequado, além de períodos de apatia, desmotivação, hiperoralidade, afasia progressiva primária, diminuição da fala, comportamentos repetitivos, perda da percepção de higiene e aparência pessoal. A memória se mantém preservada no início da doença, mas com a progressão da mesma, esta também é afetada. Na evolução, normalmente, se desenvolve nos estágios finais acinesia, rigidez progressiva, mutismo e incontinência dos esfíncteres.

Outros tipos de demência não tão freqüentes são: a de Creutzfeldt-Jakob, a demência de Huntington, de Parkinson, na doença causada pela infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por deficiência de vitaminas (B1, B12, niacina), epilepsia, esclerose múltipla, hipercalcemia, hipotireoidismo adquirido, intoxicações, lipidose cerebral, lúpus eritematoso sistêmico, neurosífilis e poliarterite nodosa (CID-10, 1993).

Existe também a demência pugilística (DP) ou encefalopatia traumática crônica do boxeador que é caracterizada clinicamente por declínio cognitivo, alterações de comportamento e sinais parkinsonianos. Do ponto de vista neuropatológico, o achado mais marcante é o de numerosos emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral na virtual ausência de placas senis (Areza-Fegyveres *et al*, 2005).

2.2 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), é um membro das superfamílias das neurotrofinas envolvidas na sobrevivência neuronal e no crescimento e diferenciação dos dendritos e axônios. Neurotrofinas são consideradas essenciais em vários aspectos para o funcionamento neuronal, incluindo sobrevivência, desenvolvimento e a plasticidade (Balaratnasingam e Janca, 2012). Atualmente, quatro grupos de neurotrofinas são identificadas em humanos: BDNF, Fator de Crescimento Neural (FCN), Neurotrofina-3 (NT-3) e Neurotrofina-4 (NT-4). Todas são consideradas vinculadas a um gene ancestral comum, exibindo similaridades na sequência e em suas estruturas (Huang e Reichardt, 2001). O BDNF é a mais abundante e amplamente distribuída neurotrofina no SNC de mamíferos. O BDNF

é sintetizado por grande variedade de células e tecidos, tendo um papel relevante no desenvolvimento e plasticidade neuronal além da eficiência sináptica.

O BDNF está envolvido na expressão fenotípica relacionado a sistemas de neurotransmissores em algumas doenças psiquiátricas e neurológicas, como no caso de primeiro episódio psicótico, na esquizofrenia, na esclerose amiotrófica lateral, na doença de Alzheimer, em certas formas de depressão, na doença de Huntington e na doença de Parkinson. Também parece ser essencial para a memória de longa duração, além de ter papel chave nos processos cerebrais de desenvolvimento e plasticidade, podendo ser um promissor alvo de novas drogas para o tratamento de transtornos psiquiátricos e para o tratamento de lesões neuronais, como nos estudos realizados em animais. Vários trabalhos mostram alterações do BDNF em pacientes com depressão, evidenciando que indivíduos deprimidos possuem baixo nível de BDNF.

Crescentes evidências indicam que as alterações quantitativas do BDNF aumentam o estresse oxidativo e podem estar envolvidos na fisiopatologia destas doenças. A variação de sua atividade parece estar associado a vários transtornos psiquiátricos.

O BDNF é primariamente sintetizado como seu precursor: pró-BDNF, que é clivado proteoliticamente para gerar o BDNF maduro (BDNFm). Estudos atuais têm demonstrado que o pró-BDNF e o BDNFm são compostos bioativos. O BDNF maduro é um polipeptídeo com massa atômica de 13 kDa, que é primariamente sintetizada como uma proteína precursora, o pré-próBDNF, no retículo endoplasmático. Segue-se a clivagem, transformando-se em pró-BDNF (massa atômica de 32 kDa), que depois é convertido em BDNF maduro, por proteases extra-celulares (Yoshida *et al*, 2012).

As neurotrofinas são sintetizadas na forma de moléculas precursoras e são processadas no interior das células ou extracelularmente por plasminas. Neste processo também participam as metaloproteases da matriz, dando origem às formas maduras das neurotrofinas. As formas maduras existem como homodímeros (molécula composta por duas unidades idênticas unidas) e se ligam a receptores específicos tirosina-quinase (Trk), provocando sua dimerização e ativação. Existem três tipos de receptores Trk: TrkA, cujo ligante é o fator de crescimento neural (FCN); TrkB, cujos ligantes são BDNF e a neurotrofina-4 (NT-4); e TrkC, ao qual se liga a neurotrofina-3 (NT-3). As ações

celulares do BDNF são mediadas através dos receptores TrkB e p75NTR (receptor de neurotrofina p75), um membro da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral (Chao, 2003). A ação biológica das neurotrofinas pode ser regulada por clivagem proteolítica, com pró-formas preferencialmente ativando p75NTR mediando a apoptose e as formas maduras agindo seletivamente nos receptores Trk, promovendo a sobrevivência neuronal. As neurotrofinas podem usar o receptor de apoptose para a poda neuronal eficiente durante períodos de desenvolvimento de morte celular (Chao *et al*, 2006). A morte neuronal, mediada pelo receptor p75, está associada com processo inflamatório e lesão neuronal (Balaratnasingam e Janca, 2012).

As tiroquinases têm um importante efeito transcricional intracelular em uma variedade de sistemas neuroquímicos, via proteína-quinase ativada por mitogênio (MAPK), fosfatidilinositol quinase-3 (PIK-3) e fosfolipase C (PLC), que são vias de transdução intracelular (Patapoutian e Reichardt, 2001 *apud* Post, 2007). O BDNF, via tirosina-quinases, regulam funções como a proliferação e sobrevivência neuronal, o crescimento e a remodelação axonal e dendrítica, ajuda a montagem do citoesqueleto e no tráfego e fusão de membranas, além de regular a função e formação sináptica (Huang e Reichardt, 2001).

A neurogênese no adulto é um complexo processo regulado por diferentes fatores, células-tronco neuronais junto com astrócitos e células endoteliais formam os principais componentes deste complexo nicho. Outros fatores moleculares importantes que regulam a neurogênese no adulto são os neurotransmissores (ácido gama-amino butírico - GABA, glutamato, serotonina, dopamina), hormônios (prolactina, hormônio do crescimento - GH, estrogênios e melatonina), fatores de crescimento (fator de crescimento do fibroblasto - FCF, fator de crescimento epidermal - FCE, fator de crescimento vascular endotelial - FCVE), além das neurotrofinas. Todos eles regulam aspectos diferentes do processo de neurogênese. Além desses fatores, existem reguladores comportamentais que influenciam a formação de novos neurônios no cérebro de adultos, como a atividade física, estimulação ambiental e interações sociais (Alomari *et al*, 2013).

Em neurônios imaturos o BDNF está envolvido no crescimento, diferenciação, maturação e sobrevivência. Já em neurônios maduros, o BDNF tem um importante papel na plasticidade sináptica, aumento da neurotransmissão

e regulando a sensibilidade de receptores (Numakawa *et al*, 2010). O pró-BDNF liga-se, preferencialmente, ao receptor p75, ativando diferentes conjuntos na cascata de sinalização intracelular ligadas a ativação da apoptose, que estão relacionados ao receptor N-metil-D-aspartato – NMDA (Lu e Chang, 2004). Este é o receptor do principal neurotransmissor excitatório do SNC, o glutamato. A morte neuronal acionada pelo receptor p75 tem sido observada durante estresse, inflamação e situações de lesão neuronal (Chao *et al*, 2006).

Uma questão que foi objeto de discussões é se o BDNF plasmático refletiria o nível de BDNF no sistema nervoso central (SNC). Neste sentido, Karege *et al* (2002) observaram que, em ratos, existe uma correlação entre os níveis plasmáticos e cerebrais de BDNF, existindo evidências que o BDNF pode cruzar a barreira hematoencefálica (Pan *et al*, 1998). Sabendo-se que o BDNF encontra-se alterado em diversos transtornos mentais, o estudo de níveis plasmáticos de BDNF é uma estratégia útil no estudo do papel dessa neurotrofina nos transtornos mentais e na sua relação com o efeito dos psicofármacos. Mais ainda, o BDNF plasmático também pode vir a se constituir um marcador diagnóstico para estes transtornos mentais ou de acompanhamento do tratamento farmacológico. Entretanto, existe a necessidade de adquirirmos maior conhecimento sobre os níveis de BDNF nos vários transtornos mentais, procurando-se também, excluir fatores comuns a vários transtornos mentais os quais possam alterá-los (sintomas depressivos, perda de peso, uso de antidepressivos, etc.).

Análises neuroquímicas revelam que prejuízo parcial na expressão do BDNF causa distúrbios nos neurônios serotonérgicos em adultos jovens, eventualmente levando a deterioração estrutural destes neurônios na idade avançada. A redução da expressão do RNAm para o receptor trk-B de BDNF tem sido relacionado ao comportamento suicida. Isto se confirma pela observação em amostras de tecidos *post-mortem* do córtex pré-frontal e hipocampo de suicidas, podendo ser considerado um possível marcador biológico para a depressão e o comportamento suicida.

Alguns dos processos que influem de forma negativa a neurogênese são a exposição ao estresse e a privação de sono. Ambas as condições são presentes em doenças neuropsiquiátricas como depressão, ansiedade e esquizofrenia. Estas alterações da neurogênese que ocorrem após o estresse devem-se aos

altos níveis de receptores de glicocorticóide presentes no hipocampo. É notório que, durante o estresse, ocorra aumento significativo dos níveis de corticóide sérico.

Modelos animais de estresse como a imobilização, choques e privação maternal precoce diminuem a expressão de BDNF no hipocampo, principalmente, na região do giro denteado (Smith *et al*, 1995), que tem papel crítico nos processos de memória e aprendizado. Isto é confirmado por estudos pré-clínicos onde a exposição prolongada a estressores, como odor de predadores, choque, nado forçado e estresse psicossocial não somente afetam a maturação da plasticidade neuronal, mas também a neurogênese hipocampal. Porém, ainda não está totalmente claro como o mecanismo de estresse inibe a neurogênese hipocampal.

O estresse pode afetar a neurogênese através da ativação dos receptores de NMDA. Acredita-se que os níveis altos de glicocorticóides podem aumentar os níveis de glutamato, o que provocaria a citotoxicidade pelo influxo excessivo de cálcio, causando a morte neuronal. Recente revisão demonstrou robustos resultados em mudanças na metilação do DNA para o BDNF como consequência de experiências adversas na infância (Roth e Sweatt, 2011).

O BDNF no adulto é produzido no córtex entorrinal e hipocampo, que são regiões de importante perda neuronal na doença de Alzheimer. Estudos demonstram redução dos níveis de BDNF nestes pacientes (Li *et al*, 2013), e essa diminuição parece estar relacionada tanto com o BDNFm quanto ao pró-BDNF (Peng *et al*, 2005). A pesquisa realizada por Laske e cols. (2011) resultou que o maior decréscimo de BDNF sérico pode estar relacionado com o declínio cognitivo mais rápido.

Estudo recente (Angelucci *et al*, 2010) achou níveis aumentados de BDNF sérico em pacientes com Alzheimer, quando comparados com grupo controle. Este achado foi independente do tratamento com inibidores da acetilcolinesterase ou antidepressivos. Pode-se supor que o BDNF pode estar aumentado na fase pré-clínica (CCL), na fase inicial da doença (Laske *et al*, 2006) e em algumas fases da doença de Alzheimer (Balaratnasingam e Janca, 2012), o que pode refletir um mecanismo de reparo compensatório. Já, com pacientes com DFT, não se evidenciaram diminuição do nível de BDNF, o que pode significar que

essa neurotrofina tenha um papel diferente nos diversos tipos de demência (Ferrer *et al*, 2000).

Leyhe e cols. (2009) observaram que o uso de lítio em pacientes com transtorno bipolar aumentou o nível sérico de BDNF e melhorou a avaliação na pontuação em teste de avaliação cognitiva, a ADAS-Cog (Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Alzheimer).

Trabalho de Ramírez-Rodríguez e cols. (2011) mostrou que a exposição ao estresse aumenta a citocina pró-inflamatória interleucina-1 (IL-1) em várias áreas cerebrais. Já a administração de interleucina- β (IL- β) exerce efeito *stress-like* incluindo diminuição do nível de BDNF no hipocampo. Além disso, a inibição dos receptores de IL- β previne os efeitos estressores. A supressão da proliferação celular é mediada por ação direta da IL- β no receptor de IL-1 localizado no precursor celular. Esses achados corroboram que a IL- β é um mediador crítico nos efeitos anti-neurogênicos causados pelo estresse agudo e crônico. Além da IL- β também parece estar envolvido para estes efeitos os aumentos dos níveis de IL-6 e Fator Alfa de Necrose Tumoral (FNT- α).

A infusão de BDNF em roedores produziu efeito antidepressivo. Um estudo de Nagahara e cols. (2009) demonstrou que a ação dos antidepressivos requer o BDNF para exercer seus efeitos positivos sobre a neurogênese. Neste estudo, os antidepressivos não foram capazes de exercer suas ações antidepressivas e também não causaram neurogênese em ratos transgênicos que possuíam reduzida sua via de sinalização de BDNF.

Estudos mostram que os níveis séricos de BDNF estão diminuídos durante episódios maníacos e depressivos, normalizando-se na fase de eutimia (Hasselbalch *et al*, 2012; Li *et al*, 2013). As alterações encontradas estão inversamente relacionadas com a severidade dos sintomas tanto maníacos quanto depressivos. Além disso, uma indicação indireta é que o lítio e o valproato, que são considerados primeira linha de tratamento para o transtorno bipolar, aumentam o nível sérico de BDNF (Post, 2007; Nunes *et al*, 2007). Porém, contradizendo esses achados, Barbosa e cols. (2010) encontraram aumento do nível de BDNF plasmático em pacientes bipolares. Os autores explicam essa diferença com o resultado de outros estudos pela possibilidade de que a maior concentração de BDNF ao longo do curso da doença possa representar uma reação ao dano cerebral, que ocorreu na fase inicial da doença.

Outra hipótese seria o efeito de estabilizadores de humor para com os níveis do BDNF.

Diferentes terapias eficazes no tratamento de transtornos psiquiátricos revertem as alterações no hipocampo. Podem ser citados a eletroconvulsoterapia (ECT), os exercícios físicos e os antidepressivos. O nível sérico de BDNF, após a eletroconvulsoterapia, eficaz método de tratamento biológico para a depressão, está aumentado após este procedimento (Marano *et al*, 2007; Bocchio-Chiavetto, 2006). Estudos sugerem que a depressão pode ser precipitada por diminuição na produção de BDNF (Karege *et al*, 2002), inclusive pacientes depressivos sem uso de antidepressivos e sujeitos saudáveis com traços de personalidade depressiva tem níveis de BDNF menores quando comparados com voluntários sadios (Lang *et al*, 2004). Além disso, parece existir uma relação entre a severidade dos sintomas depressivos com baixos níveis de BDNF (Gonul *et al*, 2005).

Os antidepressivos, das variadas classes (inibidores seletivos, tricíclicos, de ação dual e inibidores da monoamino-oxidase) possuem ação de regular a neurogênese hipocampal. A fluoxetina, um dos antidepressivos mais prescritos e usados para se estudar a influência da neurogênese em adultos, amplifica os progenitores neurais aumentando a taxa de divisões simétricas sem alterar a divisão das células-tronco. A fluoxetina afeta a maturação dendrítica e a integração funcional de novos neurônios, além do processo de proliferação celular e o processo de neurogênese. As ações que envolvem a fase de maturação celular estão associadas a expressão de *doublecortin*, uma proteína que se liga aos microtúbulos ao longo do citoplasma da célula. O tratamento crônico com fluoxetina modifica a morfologia dos dendritos aumentando a arborização dendrítica a protege a plasticidade sináptica e o nascimento de células granulares (Kapczinski *et al*, 2012).

Os antidepressivos e estabilizadores de humor aumentam os níveis de expressão de neurotrofinas e dos fatores de crescimento, como o aumento da expressão dos mensageiros de BDNF e seu receptor, o trkB no hipocampo e no córtex pré-frontal (Post, 2007). Os antidepressivos podem agir via AMPc (monofosfato de adenosina cíclica), que atua na fosfoquinase A (PKA) que ativa o CREB (proteína responsiva ao elemento ligante) que promove a produção de BDNF (Duman *et al*, 1997).

Existe pouca informação sobre a variação diurna de fatores neurotróficos periféricos em seres humanos. Estudo de Piccini e cols. (2008) avaliou os níveis séricos de BDNF no plasma em três horários diferentes em um estudo com 28 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos. Os mesmos autores encontraram variação diurna estatisticamente significativa do nível de BDNF plasmático em homens, com o pico às 08:00 e baixa às 22:00. Porém, nenhuma variação diurna foi encontrada no plasma de mulheres, tanto na fase folicular quanto na fase lútea do ciclo menstrual. Manni e cols. (2005) hipotetizaram que o BDNF pode estar envolvido na patogênese da aterosclerose coronariana, mas cabe a pergunta, se o inverso também poderia ocorrer. Ou seja, as alterações nos níveis de colesterol poderiam alterar os níveis de BDNF. A massa corporal parece influenciar o nível de BDNF. Assim, no trabalho de Araya e cols. (2008) foi demonstrado que indivíduos com sobrepeso e obesos após três meses de dieta de baixa caloria tiveram aumento do nível de BDNF sérico.

2.3 Elementos traço

Um elemento é considerado essencial para um organismo quando a redução de sua exposição menor que certo limite resulta consistentemente na redução em uma função fisiologicamente importante, ou quando, o elemento é uma parte integral de uma estrutura orgânica desempenhando uma função vital naquele organismo (OMS,1998).

Elementos traço são caracterizados por serem importantes nutricionalmente e essenciais nos processos fisiológicos. Podem causar ou potencializar toxicidade quando presentes em concentrações altas em tecidos, alimentos ou na água potável. Arbitrariamente, o termo “traço” tem sido aplicado a concentrações de elementos que não excedam 250 µg/g de matriz (OMS, 1998). Os elementos traço têm papel nos sistemas biológicos devido às interações com as biomoléculas. Regulam as mais variadas reações metabólicas, enquanto alguns deles atuam como agentes etiológicos de origem ambiental (Garruto *et al*, 1993, *apud* Mustak *et al*, 2008). Os elementos traço são centros catalíticos de enzimas vitais, além de serem possíveis protetores contra os radicais livres. As deficiências podem causar várias desordens metabólicas

enquanto o excesso pode levar à toxicidade (Mertz, 1995 *apud* Mustak *et al*, 2008).

Um dos enfoques da bioquímica neuronal consiste em levar em conta os componentes minerais do metabolismo cerebral. Isto se relaciona com o papel dos elementos traço nos processos de proliferação celular e neurotransmissão, e a possibilidade de serem responsáveis por alterações neuropsiquiátricas. Como por exemplo, a possível relação entre o alumínio e a patogênese da DA tem sido discutida há décadas. A chamada “hipótese do alumínio”, foi proposta em 1960 (Kawahara e Kato-Negishi, 2011). A seguir citaremos pesquisas que relacionam transtornos mentais tanto com eletrólitos como elementos traço.

A literatura referente ao papel do Al na DA é enorme. Aqui, daremos apenas os pontos principais. Concentrações elevadas de Al ocorrem no cérebro de pacientes com DA e, apesar das polêmicas sobre o seu papel na patogênese desta doença, estudos demonstram uma associação entre a exposição crônica de Al e a DA. O Al aumenta a neurotoxicidade da proteína A β e causa sua agregação, além de favorecer à formação de proteína tau, e conseqüentemente à formação de emaranhados neurofibrilares. A exposição ao Al pode ativar os processos oxidativos das células gliais, danificando a integridade dos neurônios (OMS, 1998; Rondeau *et al*, 2009).

Guo e cols. (2009) registraram em pacientes urêmicos com demência quando comparados com pacientes urêmicos sem demência aumento da concentração de Al, Cu e Mg e diminuição do nível de Zn, além do aumento da relação Cu/Zn. Os autores sugerem que o metabolismo anormal de oligoelementos e a ocorrência de estresse oxidativo pode ser fator de risco no desenvolvimento de demência em pacientes urêmicos.

Curtain e cols. (2001) *apud* Permyakov (2009) informam que, no cérebro de pacientes com DA, a homeostase do Zn, Cu e Fe e suas respectivas proteínas ligantes estão significativamente alteradas. Além disso, descrevem as placas senis como agregados de proteína beta-amilóide e um “poço de metais”. Além da parte orgânica estas placas senis contêm: Cu, Zn e Fe na quantidade respectivamente de 0,44mM; 1mM e 1mM.

A proteína A β é um peptídeo que liga-se a metais, com sítios de ligação para Zn, Cu e Fe. A APOE modula a precipitação de A β pelo Cu e Fe, estes dois elementos a fazem induzindo uma agregação paulatina de proteínas A β iniciais.

O Zn parece não ter influência nesse processo. A homeostase do Zn, Cu e Fe e suas respectivas proteínas ligantes estão alteradas no tecido cerebral de pacientes com DA. O cobre não é, provavelmente, o iniciador da DA, mas interagindo com o precursor A β , ou seus fragmentos, pode contribuir para o desenvolvimento da doença. O aumento do nível sérico de Cu e Zn na DA não comprova um vínculo etiológico, indicando somente que a perturbação na homeostase dos metais é sistêmica, e não confinada ao cérebro (Permyakov, 2009).

Basun e cols. (1991) que coletaram em indivíduos com DA amostras de vários eletrólitos no LCR e no sangue também não descreveram mudanças significativas neste grupo quando comparados com os controles. Porém, descreveram que os níveis de Fe, Zn e Ca eram mais baixos no sangue e no LCR de pacientes com DA e estavam correlacionados com maior comprometimento da memória.

Estudo de Lovell e cols. (1998) que avaliou em pacientes com DA e indivíduos neurologicamente normais a região cerebral da amígdala informa que as concentrações de Cu, Fe e Zn medidos nas bordas e núcleos de placas senis não revelou diferenças significativas entre os níveis destes elementos. Porém, o Zn e o Fe nas bordas e nos núcleos de PS eram mais elevados.

Molaschi e cols. (1996) avaliaram em 452 mulheres os níveis séricos de alguns elementos traço, com faixa etária de 73 a 88 anos. Trinta e uma delas eram afetadas pela demência do tipo Alzheimer em fase inicial ou intermediária. Os autores encontraram Fe, Cu e Zn em menores níveis em indivíduos dementes do que nos controles, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Já Cornett e cols. (1998) descreveram em sujeitos com DA em comparação com os controles várias regiões do cérebro apresentando um aumento estatisticamente significativo de Fe e Zn. Esta elevação pode ter o potencial de aumentar a degeneração neuronal por meio de processos de radicais livres.

No estudo de Wenstrup e cols. (1990) pacientes com DA e controles que foram autopsiados revelaram o aumento de Zn (nuclear) no grupo com DA, em frações isoladas do lobo temporal.

Estudos patológicos *post-mortem* estabelecem que ocorre deposição de Fe em neurônios de pacientes com DA. O Fe é capaz de gerar radicais hidroxila. Estes radicais geram estresse oxidativo, que é um dos primeiros eventos na gênese da DA. Logo, uma perturbação no metabolismo de ferro tem sido postulada em ter um papel na patogênese da doença de Alzheimer. As placas senis e emaranhados neurofibrilares, os principais marcos patológicos da doença de Alzheimer, bem como os neurônios nos estágios iniciais da doença, mostram deposição de ferro elevada (Honda *et al*, 2004). O Fe está presente em grânulos, no interior do neurônio, formando lipofuscina, que é um pigmento que se acumula progressivamente com o aumento da idade. A lipofuscina é uma substância polimérica, composta principalmente de resíduos de proteínas, formadas devido ao processo oxidativo do Fe. Ela se acumula como grânulos intracitoplasmáticos, que podem contribuir para a degeneração celular. Na DA, a lipofuscina pode ter um papel de modulação na liberação de Fe, o qual é um importante gerador de H₂O₂, causador de dano oxidativo (Brunk e Terman, 2002).

A memória depende de uma cascata controlada de sinais, muitas dessas dependentes do cálcio intracelular. Alterações na liberação de Ca intracelular parecem ter implicações importantes nas condições neurodegenerativas (Backer *et al*, 2013). Em análise realizada em cabelos de pacientes com demência comparando-os com voluntários não-demenciados encontrou-se significativo aumento de Ca, sugerindo um possível papel deste elemento no desenvolvimento da demência (Siritapetawee *et al*, 2010). As alterações dos níveis de Ca podem refletir o envolvimento e o prejuízo da memória em modelos animais de demência de Alzheimer e demência vascular (Min, *et al.*, 2013).

Existem estudos em outros tipos de demência, como a demência pugilística (DPu) da qual Bouras e cols. (1997) apresentaram uma análise do teor de Al e Fe no hipocampo e no córtex temporal inferior em casos de DPu. Houve um acúmulo predominante de Al e Fe nos emaranhados neurofibrilares (EN), tanto na Dpu, quanto nos casos de DA. Os resultados sugerem a existência de uma associação entre a deposição de Al e Fe e formação de EN, e apoiando a possibilidade de uma desregulação global do transporte de Al e Fe em DPu e DA.

Pesquisas têm demonstrado que alterações em elementos traço podem estar relacionadas com alguns transtornos mentais, como o transtorno bipolar (Naylor *et al*, 2002; Linder *et al*, 2007), tanto na fase maníaca, quanto na fase

depressiva, assim como parecem estar relacionados com a depressão unipolar (McLoughlin e Hodge, 2007) e a esquizofrenia (Mustak, 2008).

Em pacientes com transtorno bipolar tipo I, nas fases maníacas o Mn, P, Al, Cu, Mg, K e Na encontram-se aumentados (Imada *et al*, 2002; Mustak *et al*, 2008). Já em outro trabalho neste mesmo grupo de pacientes o Zn e o Cu encontram-se diminuídos (Nourmohammadi *et al*, 2008; Mustak *et al*, 2008), apesar de Naylor *et al* (2002) não terem encontrado no mesmo transtorno diferenças nas concentrações séricas de Li, Ca, Mg, Na e Cu.

Em pacientes depressivos unipolares foi relatado aumento de Zn (McLoughlin e Hodge, 2007), no entanto, Nowak e cols. (1999) observaram diminuição desse mesmo elemento. O Mg apresentou-se aumentado em pacientes com depressão unipolar (Imada *et al*, 2002; Linder *et al*, 2007), apesar de outras pesquisas não observarem diferença (Kamei *et al*, 1998; Barra *et al*, 2007). Nessa situação os elementos K, Ca e Na estavam aumentado (Linder *et al*, 2007), entretanto alguns autores não conseguiram identificar essa relação (Widmer *et al*, 1997; Kamei *et al*, 1998). Porém, segundo pesquisa de Widmer e cols. (1997) foi identificado que em mulheres deprimidas, mas não em homens deprimidos, o aumento de K e Na.

Atualmente, o tratamento antidepressivo com drogas de ação glutamatérgica, como a quetamina, esta no centro das pesquisas para se tentar entender melhor a etiopatogenia da depressão e as limitações que as teorias monoaminérgicas possuem. A quetamina, direta ou indiretamente, via ativação de receptores não-NMDA, age aumentando os níveis cerebrais de Mg, efeito esse encontrado em outras classes de antidepressivos. Além disso, pacientes com depressão refratária tendem a ter menores níveis de Mg (Murck, 2013). A deficiência de Zn nos quadros de depressão pode estar associada a inúmeros sintomas e alterações neurológicas, como disfunção da imunidade e déficits neurotróficos (Swadfarger *et al*, 2013). A Tabela 1 resume os achados das pesquisas acima citadas, relacionando os transtornos psiquiátricos e as alterações dos eletrólitos.

Nesse contexto, não é para excluir uma associação entre os oligoelementos e o BDNF. O Zn atua como um modulador alostérico do NMDA e outros receptores que regulam a neurotransmissão e a neuroplasticidade (Swadfarger *et al*, 2013). Existem dados relacionando o Zn na indução de

mudanças na conformação do BDNF, inibindo a atividade de ligação com seu receptor, o TrkB, levando a morte neuronal (Post, 2007). Porém, o Zn pode ter efeito oposto, já que pode agir como um antagonista do receptor NMDA do glutamato, funcionando como antidepressivo em modelos animais de depressão. A suplementação de Zn em humanos com depressão que possuem baixos níveis deste eletrólito leva a um efeito antidepressivo, por induzir o aumento de BDNF. Além disso, o baixo nível de Zn parece se normalizar com o uso de antidepressivo (Nowak *et al*, 1999).

Quadro 1 - Eletrólitos em relação aos transtornos psiquiátricos

	Mn	P	Al	Zn	Cu	Mg	Li	K	Ca	Na	S	Fe
Demência			+	+ -	+ -	+			+ -			+ -
TAB I	+	+	+	-	+ - X	+ X	X	+	X	+ X		
TAB II	+		+	-		+				+	+	
Depressão bipolar			+	-	+	+		+		+		
Depressão unipolar				-	+	+ - X		+(♀) X	+ - X	+(♀) X		

+ : aumento - : diminuição x : sem diferença

(♀) : diferença só encontrada no gênero feminino TAB I: transtorno afetivo bipolar tipo I

TAB II: transtorno afetivo bipolar tipo II

Em modelos animais de depressão o baixo nível de Zn diminui o nível de BDNF e o fator de crescimento neuronal (FCN), já altas doses de Zn aumentaram as concentrações de ambas neurotrofinas (Sorayya *et al*, 2008). O Zn administrado cronicamente em ratos, em modelos animais de depressão, ocasionou o aumento de BDNF (Franco *et al*, 2008). Foi demonstrado por Hwang e cols. (2005) que a exposição a quantidades micromolares de Zn ativa receptores TrkB, em cultura de neurônios corticais, mediado pela ativação de metaloproteinases, que transformam pró-BDNF em BDNFm. Por sua vez, outro bioelemento, o Cu parece diminuir os níveis de pró-BDNF em cultura de células, mas aumentou na média os níveis de BDNFm. Já a adição de inibidor de metaloproteinase bloqueou o aumento de pró-BDNF e BDNF induzido por Cu,

assim como a ativação do receptor de TrkB, indicando que a metaloproteinase faz a mediação dos efeitos do Cu (Jin *et al*, 2007).

2.4 Perfil Lipídico

O Colesterol é um álcool policíclico de cadeia longa, usualmente considerado um esteróide, encontrado nas membranas celulares e transportado no plasma sanguíneo de todos os animais. O colesterol é mais abundante nos tecidos que mais sintetizam ou têm membranas mais densamente agrupadas, como o fígado, medula espinhal e cérebro (Voet e Voet, 2006). Esta substância é necessária para construir e manter as membranas celulares e também regula a fluidez da membrana. O grupo hidroxil presente no colesterol interage com as cabeças fosfato da membrana celular, enquanto a maior parte dos esteróides e da cadeia de hidrocarbonetos ficam mergulhadas no interior da membrana. Ele tem um papel central em muitos processos bioquímicos, mas é mais conhecido por seus altos níveis, a chamada hipercolesterolemia. Esta situação é associada as diversas lipoproteínas é uma das causas das doenças cardiovasculares (Stryer, 2008).

O colesterol pode atuar como um antioxidante e é importante para o metabolismo das vitaminas lipossolúveis, incluindo as vitaminas A, D, E e K. Ele é o principal precursor para a síntese de vitamina D e de vários hormônios esteróides. Recentemente, também tem sido relacionado a processos de sinalização celular na membrana plasmática, além de possuir a capacidade de reduzir a permeabilidade da membrana plasmática aos íons de hidrogênio e sódio (Smith, 1991).

O colesterol presente no organismo é sintetizado pelas células a partir da Acetil coenzima A, sendo o fígado o principal local da síntese. Isto envolve mais de 30 reações enzimáticas. O colesterol deriva desta síntese ou é proveniente da dieta. Este componente é insolúvel em água e, conseqüentemente, insolúvel no sangue. Para ser transportado através da corrente sanguínea ele liga-se a diversos tipos de lipoproteínas, partículas esféricas que tem sua superfície exterior composta principalmente por proteínas hidrossolúveis (Voet e Voet, 2006). Quando proveniente da alimentação é transportada pela via sangüínea através das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Então, é incorporada pelas

células através do processo de endocitose mediada por receptores na membrana plasmática, e então, hidrolizados em lisossomas. A hipercolesterolemia ocorre em condições com elevadas concentrações de partículas LDL oxidadas, especialmente partículas LDL pequenas (Stryer, 2008).

As lipoproteínas são classificadas em categorias, com base em suas propriedades físicas e funcionais. Um dos tipos de lipoproteínas é classificado de acordo com a sua densidade. As duas principais lipoproteínas usadas para diagnóstico dos níveis de colesterol sérico são as lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins* ou HDL) e as lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins* ou LDL). O HDL é capaz de solubilizar os cristais de colesterol, depositados nas paredes arteriais, removendo-os do leito vascular, por isso é chamado de “bom colesterol”. A partir desta etapa, o transporte é realizado pela lipoproteína de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoproteins* ou VLDL) que, através da circulação, levará este colesterol até o fígado para ser processado e eliminado. A lipoproteína lípase (LPL), que é uma enzima da família das lípases, removerá os triglicerídeos do VLDL para armazenamento ou produção de energia. À medida que mais e mais triglicerídeos são removidos do VLDL a composição da sua molécula muda e ele torna-se a lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Parte dessas IDL posteriormente se transformará em colesterol LDL. O transporte do colesterol dos tecidos do corpo humano ao fígado é chamado transporte reverso do colesterol. Este processo diminui a quantidade de colesterol no sangue, ou aquele presente em células, diminuindo os riscos do surgimento da aterosclerose, incluindo a sua manifestação cerebral (Koeppen, 2009).

Do ponto de vista bioquímico, as funções mais importantes do HDL são suas atividades anti-inflamatórias e anti-oxidantes. Isto, por sua vez relaciona-se também com a proteção para doenças cardiovasculares e quadros de perda cognitiva. Além disso, o HDL está envolvido na maturação das sinapses e da sua plasticidade sináptica e na melhora do metabolismo da proteína A β , podendo inclusive, segundo Klodinov e Koudinova (2001) aumentar o volume do hipocampo.

Com base nos dados da literatura acima apresentados e discutidos decorre a necessidade de obter maiores informações sobre o perfil bioquímico (BDNF inclusive), lipídico e níveis de eletrólitos, e aproveitar essa informação

para resolver incongruências em respeito a esses parâmetros em pacientes com demência.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar os parâmetros bioquímicos gerais, perfil lipídico, eletrólitos, elementos traço e BDNF em pacientes com demência.

3.2 Objetivos específicos

- a. Avaliar os parâmetros bioquímicos gerais nos pacientes com demência e voluntários saudáveis.
- b. Verificar os valores do metabolismo lipídico nos indivíduos com demência e voluntários saudáveis.
- c. Analisar os valores de eletrólitos e elementos traço nos pacientes com demência e voluntários saudáveis.
- d. Discutir a situação quanto a padronização das metodologias para a dosagem do BDNF.
- e. Avaliar os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nos pacientes com demência e voluntários saudáveis.
- f. Interpretar os achados obtidos no estudo do BDNF em pacientes com demência e voluntários saudáveis.
- g. Confirmar ou rejeitar a hipótese dos níveis de BDNF sérico serem marcadores biológicos para verificar e/ou diferenciar casos de demência.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Aspectos gerais

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Anexo A). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado por cada paciente participante do trabalho ou seu representante legal (Apêndice A).

Em atendimento à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foi assegurada a confidencialidade, a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos sujeitos da pesquisa. O protocolo de coleta de dados encontra-se no Apêndice B. Os participantes ou seus responsáveis foram informados sobre o conteúdo e a finalidade do estudo.

Foi um estudo analítico observacional prospectivo realizado no ambulatório de Psiquiatria da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no ambulatório de Psicogeriatria da Santa Casa, e no asilo São João Bosco, todos os serviços provenientes de Campo Grande/MS. Todas as entidades acima deram autorização para o desenvolvimento do projeto.

4.2 População

Durante os meses de junho de 2011 a janeiro de 2013, no trabalho foram avaliados cinquenta e nove indivíduos, sendo 18 do gênero masculino e 16 do gênero feminino diagnosticados com demência. Os critérios utilizados para o diagnóstico de demência foram os do DSM-IV TR (APA, 2002). De acordo com o quadro clínico e resultado dos exames os pacientes foram diagnosticados e divididos em três grupos: demência de Alzheimer, demência mista e demência vascular. Outros 14 eram do gênero masculino e 11 do gênero feminino dos participantes aparentemente saudáveis. A faixa etária dos sujeitos variou entre 60 a 94 anos. Todos os indivíduos eram procedentes da cidade de Campo Grande/MS.

4.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: possuir mais de 59 anos de idade, voluntariamente participar do trabalho e assinar o Termo de Consentimento Informado (Apêndice A). Caso não pudessem assinar pessoalmente devido a problemas mentais a pessoa responsável o assinaria. A população foi dividida em dois grupos: grupo controle e grupo demência.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram ter diagnóstico de outras doenças mentais claramente estabelecidas nos pacientes com demência e possuir qualquer doença mental nos indivíduos aparentemente saudáveis. Além disso, foram excluídos os que usassem drogas ilícitas ou álcool, com qualquer padrão de consumo. Dos indivíduos saudáveis também foram excluídos os que faziam uso de psicofármacos.

4.5 Coleta de dados

Os sujeitos foram avaliados através de consulta com ficha de avaliação própria da pesquisa (Apêndice B). A avaliação cognitiva foi obtida através do Mini Exame do Estado Mental (Anexo B) e foram solicitados exames laboratoriais de triagem para demência. Nos casos duvidosos foi solicitado exame de ressonância magnética do encéfalo, e se houvesse contra-indicação era solicitado apenas o exame de tomografia computadorizada do crânio. Conforme os resultados dos testes alguns pacientes foram reclassificados de acordo com os achados instrumentais.

Os dados pessoais, demográficos referentes à escolaridade foram obtidos através da entrevista com os voluntários para a pesquisa ou seus responsáveis. Foram também utilizadas as informações provenientes dos prontuários dos pacientes.

4.6 Coleta de sangue e análise laboratorial das amostras

Para identificar as características bioquímicas essenciais, os seguintes testes laboratoriais foram realizados: hemograma, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, vitamina B1, vitamina B12, ácido fólico, VDRL, HIV, uréia, creatinina, glicose, TSH, T4, AST, ALT, colesterol total, HDL e LDL.

As amostras laboratoriais foram coletadas pelos técnicos especializados do laboratório Central do NHU/UFMS, e do asilo São João Bosco. O sangue foi armazenado em tubos de polietireno à vácuo livres de metais (BD Vacutainer Systems-Becton, Dickinson & Co), siliconizados com tampas de borracha, sem anticoagulantes.

Os parâmetros laboratoriais essenciais foram analisados no LACEM (Laboratório Central do Município de Campo Grande).

O plasma da amostra adicional foi separado por centrifugação (3,000 RPM) durante 15 minutos e transferido para tubo desmineralizado Eppendorf, logo armazenado a temperatura de -18°C para posterior determinação de cobre e zinco. As concentrações de Cu e Zn foram estimadas usando a espectrofotometria de absorção atômica por chama.

O exame de BDNF foi realizado no laboratório Central de Imunologia Clínica do CCBS/UFMS pela Prof. Dra. Ana Rita Castro. Com esta finalidade, o sangue foi devidamente processado e o soro armazenado a temperatura de -20 °C. Seguiu-se as normas de realização do teste de acordo com as instruções do fabricante. A detecção e quantificação dos níveis séricos do BDNF foram conduzidas utilizando-se o ensaio imunoenzimático ELISA (Promega, Madison, WI, EUA). Resumidamente, após sensibilização da placa de ELISA, as amostras (soro) do grupo demência e grupo controle foram incubadas na presença do anticorpo anti-BDNF monoclonal fixado na fase sólida. O imunocomplexo BDNF solúvel mais anti-BDNF monoclonal se liga ao anticorpo secundário anti-BDNF policlonal. Após lavagens, o conjugado anti-Ig marcado com peroxidase foi adicionado e incubado com substrato cromógeno. A sensibilidade do teste é de no mínimo 15.6 pg/ml de BDNF e a especificidade de detecção de BDNF é menor que 3% para reatividade cruzada para outras neurotrofinas, tais como FCN e NT-3 (Promega Corporation, 2006). A escala logarítmica usada para expressar

as concentrações do padrão diluído foi transformada em escala decimal, com base da qual foi construído o gráfico da calibração (Figura 2)

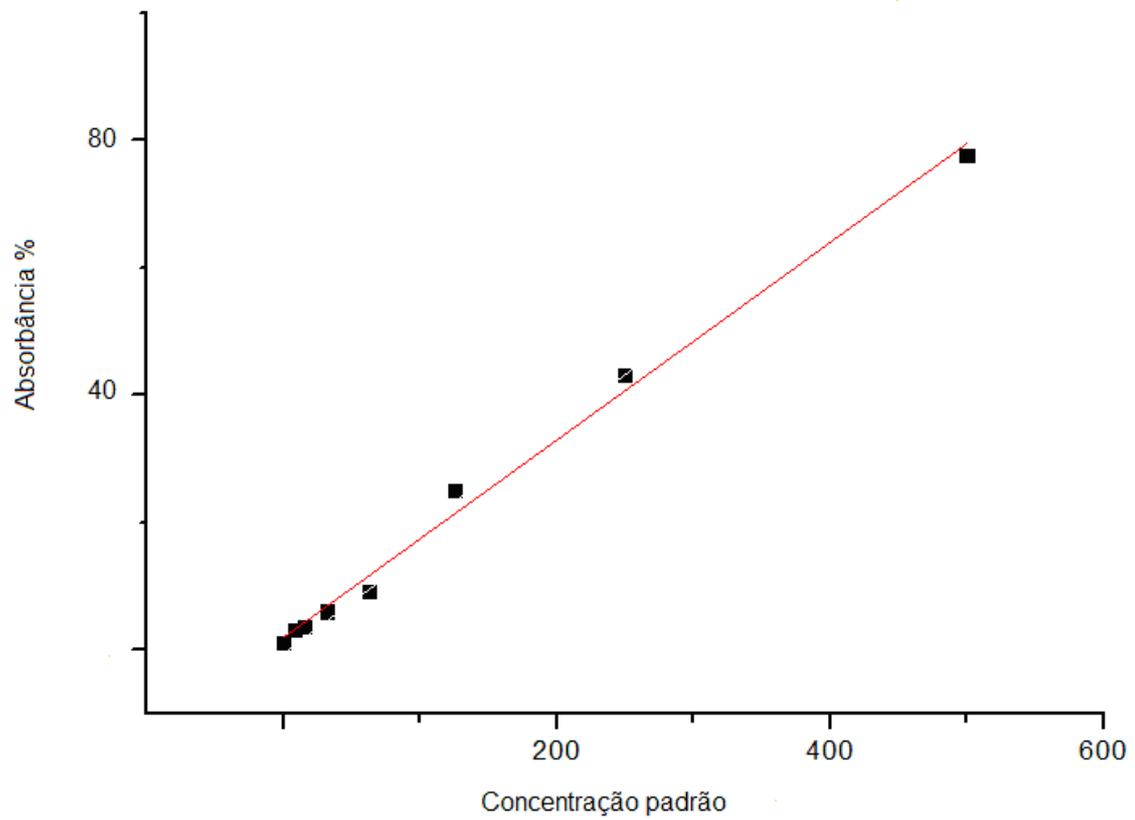


Figura 2 - Gráfico da calibração (curva de ajuste conforme a equação de regressão: $Y = 0.01961 + 0.00155X$).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação entre o grupo controle e o grupo demência, em relação às variáveis avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. O mesmo teste foi utilizado na comparação entre gêneros e entre grupos, em relação ao nível sérico de BDNF. Já a comparação entre os grupos controle, demência de Alzheimer, demência vascular e demência mista, também em relação às variáveis avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. A avaliação da correlação linear entre as variáveis de idade, escolaridade, escore no MEEM e nível de BDNF, no grupo controle, no grupo demência e ambos os grupos juntos foi realizada por meio do teste de correlação linear de Spearman. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráfico. A análise estatística foi realizada utilizando-se o “Software” SPSS, versão 17.0 ou o SigmaStat, versão 3.5, considerando um nível de significância de 5%.

6. RESULTADOS

Para alcançar a homogeneidade estatística em relação à idade, foram excluídos do presente estudo 6 indivíduos do grupo demência e 9 do grupo controle. Após essa exclusão foram avaliados 27 pacientes do grupo demência, sendo 12 mulheres (44,5%) e 15 homens (55,6%) e 16 indivíduos do grupo controle, sendo 7 mulheres (43,8%) e 9 homens (56,2%).

Os resultados referentes à idade, escolaridade, escore no MEEM e taxa de BDNF, em indivíduos controle e indivíduos com demência estão apresentados na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo demência, em relação à idade e escolaridade (teste de Mann-Whitney), porém ocorreu diferença estatística significativa com relação ao escore do MEEM ($p < 0,001$).

Tabela 1 – Parâmetros descritivos da amostra (valor \pm DP)

Variável	Controle (n=16)	Pacientes com demência (n=27)	P
Idade (anos)	75,44 \pm 2,27	77,19 \pm 1,21	0,338
Escolaridade (anos)	3,63 \pm 1,40	2,44 \pm 0,65	0,538
MEEM (escores)	22,25 \pm 1,08	10,07 \pm 1,16	<0,001
BDNF (ng/ml)	20,34 \pm 0,09	20,43 \pm 0,05	0,751

Os resultados referentes aos parâmetros bioquímicos gerais em indivíduos controle e indivíduos com demência estão apresentados na Tabela 2. Como se pode verificar não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo demência, em relação às variáveis vitamina B1, vitamina B12, folato, uréia, creatinina, glicose, TSH, T4, AST, ALT (teste de Mann-Whitney).

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos gerais (valor \pm DP)

Variável	Controle (n=16)	Pacientes com demência (n=27)	P
Vitamina B1 (ug/L)	59,53 \pm 4,47	56,97 \pm 7,11	0,372
VitaminaB12 (pg/mL)	390,84 \pm 33,35	356,66 \pm 51,27	0,061
Folato (ng/mL)	10,22 \pm 1,21	9,38 \pm 1,01	0,359
Uréia (mg/dL)	42,03 \pm 5,13	43,06 \pm 3,79	0,880
Creatinina (mg/dL)	0,96 \pm 0,05	1,04 \pm 0,07	0,614
Glicose (mg/dL)	86,34 \pm 2,46	96,83 \pm 7,69	1,0
TSH (uUI/mL)	2,94 \pm 0,48	4,67 \pm 0,59	0,083
T4 (ug/mL)	4,89 \pm 1,03	6,81 \pm 0,85	0,214
AST (U/L)	25,54 \pm 1,42	22,36 \pm 1,51	0,087
ALT (U/L)	27,65 \pm 2,47	28,84 \pm 2,95	0,678

A Tabela 3 mostra o perfil lipídico, onde não se demonstrou diferença entre os grupos com relação às variáveis: colesterol total, LDL e VLDL, porém o nível de HDL no grupo controle foi maior do que no grupo demência ($p=0,048$).

Tabela 3 – Parâmetros do perfil lipídico (valor \pm DP)

Variável	Controle (n=16)	Demência (n=27)	P
Colesterol total			
(mg/dL)	180,50 \pm 14,57	175,89 \pm 8,52	0,860
VLDL(mg/dL)	23,04 \pm 2,35	29,94 \pm 2,81	0,145
HDL (mg/dL)	50,66 \pm 4,43	39,84 \pm 1,90	0,048
LDL(mg/dL)	111,18 \pm 13,04	109,64 \pm 7,24	0,851

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados referentes aos parâmetros do metabolismo mineral, entre indivíduos do grupo controle e indivíduos do grupo demência. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação a estas variáveis (teste de Mann-Whitney).

Tabela 4 – Parâmetros do metabolismo mineral (valor \pm DP)

Variável	Controle (n=16)	Pacientes com demência (n=27)	P
Na (mEq/L)	139,63 \pm 1,10	139,67 \pm 0,87	0,929
K (mEq/L)	4,46 \pm 0,13	4,49 \pm 0,12	0,820
Ca (mg/dL)	9,11 \pm 0,13	9,19 \pm 0,11	0,772
Mg (mg/dL)	2,02 \pm 0,09	1,97 \pm 0,06	0,596
P (mg/dL)	3,41 \pm 0,11	3,72 \pm 0,17	0,166
Cu (mg/L)	1,3 \pm 0,02	1,28 \pm 0,03	0,850
Zn (mg/L)	1,25 \pm 0,05	1,2 \pm 0,03	0,463

Na Tabela 5 estão apresentados os resultados referentes ao nível de BDNF, em cada gênero, entre indivíduos do grupo controle e indivíduos do grupo demência. Não houve diferença entre os sexos, em relação ao nível de BDNF, tanto para os indivíduos do grupo controle (teste de Mann-Whitney, $p=0,648$), quanto para os indivíduos do grupo demência ($p=0,594$) e para ambos os grupos juntos ($p=0,645$). Também não houve diferença entre grupos, em relação ao nível de BDNF, tanto no sexo masculino ($p=0,704$), quanto no sexo feminino ($p=0,939$).

Tabela 5 - Resultados referentes ao nível de BDNF (ng/ml \pm DP), em cada gênero, entre indivíduos do grupo controle e indivíduos do grupo demência.

Gênero	Controle (n=16)	Pacientes com demência (n=27)		Geral
			p	
Masculino	20,31 \pm 0,14	20,41 \pm 0,08	0,704	20,44 \pm 0,06
Feminino	20,40 \pm 0,13	20,46 \pm 0,07	0,939	20,37 \pm 0,07
P	0,648	0,594		0,645

Houve correlação linear significativa positiva moderada entre a escolaridade e o escore no MEEM dos indivíduos, tanto no grupo controle (teste de correlação linear de Spearman, $p<0,001$, $r=0,776$), quanto no grupo demência ($p=0,004$,

$r=0,533$) e totalizando os grupos juntos ($p<0,001$, $r=0,487$). É significativo que para as demais variáveis, não houve correlação linear significativa entre elas (valor de p variando entre 0,090 e 0,954). Estes resultados estão apresentados na Tabela 6. Os dados da correlação linear entre as variáveis escolaridade e escore no MEEM foram plotados na Figura 3.

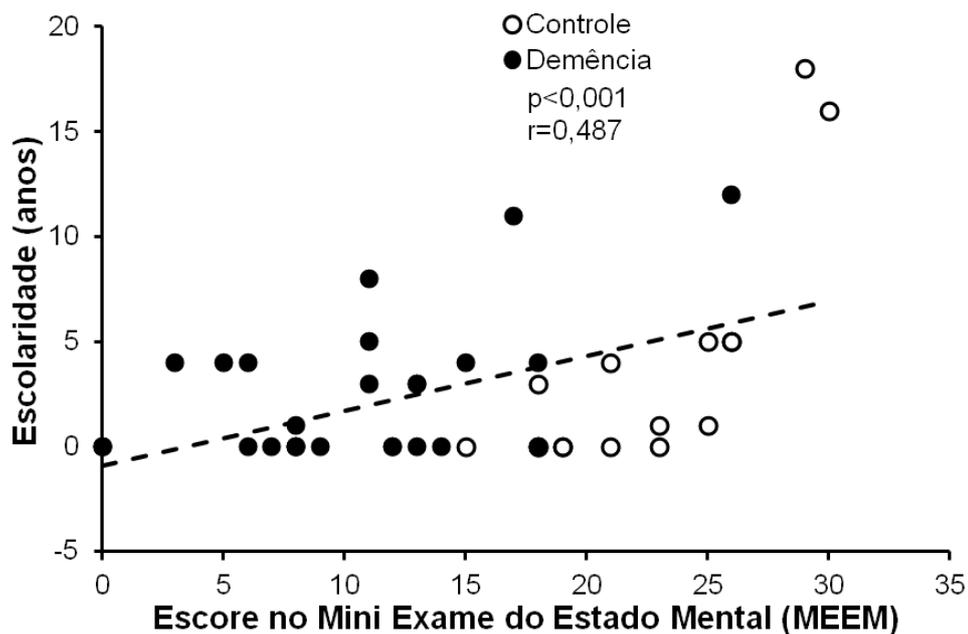


Figura 3 - Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre a escolaridade dos indivíduos e o escore no MEEM. Cada ponto representa a escolaridade e o escore no MEEM para cada indivíduo.

Tabela 6 - Correlação linear entre as variáveis idade, escolaridade, escore no MEEM e nível de BDNF.

Variável	Idade	Escolaridade	MEEM	BDNF
Grupo controle (n=16)				
Idade	-	-	p=0,649 r=-0,123	p=0,565 r=0,195
Escolaridade	-	-	p<0,001 r=0,776	p=0,099 r=-0,522
MEEM	p=0,649 r=-0,123	p<0,001 r=0,776	-	p=0,189 r=-0,428
BDNF	p=0,565 r=0,195	p=0,099 r=-0,522	p=0,189 r=-0,428	-
Grupo demência (n=27)				
Idade	-	-	p=0,166 r=-0,274	p=0,990 r=-0,003
Escolaridade	-	-	p=0,004 r=0,533	p=0,954 r=0,013
MEEM	p=0,166 r=-0,274	p=0,004 r=0,533	-	p=0,450 r=0,174
BDNF	p=0,990 r=-0,003	p=0,954 r=0,013	p=0,450 r=0,174	-
Geral (n=43)				
Idade	-	-	p=0,151 r=-0,223	p=0,536 r=0,114
Escolaridade	-	-	p<0,001 r=0,487	p=0,090 r=-0,304
MEEM	p=0,151 r=-0,223	p<0,001 r=0,487	-	p=0,495 r=-0,125
BDNF	p=0,536 r=0,114	p=0,090 r=-0,304	p=0,495 r=-0,125	-

Os resultados referentes à idade, escolaridade, parâmetros bioquímicos, escore no MEEM e taxa de BDNF, em indivíduos controle e indivíduos com demência de Alzheimer, demência vascular e demência mista, estão apresentados nas Tabelas 7, 8, 9 e 10. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo demência, em relação às variáveis idade, escolaridade, Na, K, Ca, Mg, P, vitamina B1, vitamina B12, folato, uréia, creatinina, glicose, TSH, T4, AST, ALT, colesterol total, LDL, HDL, VLDL e BDNF (teste de Kruskal-Wallis, valor de p variando entre 0,64 e 0,921). Houve apenas diferença entre os grupos em relação ao escore no MEEM (teste de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$), sendo que este foi maior nos indivíduos do grupo controle, quando comparados com os grupos demência de Alzheimer e demência vascular (pós-teste de Dunn, $p < 0,05$), sem diferença do grupo demência mista, em relação aos demais grupos ($p > 0,05$).

Tabela 7 - Resultados referentes à idade, escolaridade, escore no MEEM e taxa de BDNF, em indivíduos controle e indivíduos com demência.

Variável	Controle (n=16)	Demência de Alzheimer (n=17)	Demência vascular (n=5)	Demência mista (n=5)	P
Idade (anos)	75,44±2,27	77,06±1,59	75,00±3,81	79,00±2,10	0,480
Escolaridade (anos)	3,63±1,40	1,82±0,75	2,75±1,89	4,00±1,65	0,482
MEEM (escore)	22,25±1,08A	9,35±1,57B	8,00±2,86B	13,50±1,67AB	<0,001
BDNF (ng/ml)	20,34±0,09	20,39±0,07	20,41±0,15	20,57±0,11	0,599

Letras A e B indicam a diferença significativa no pós-teste de Dunn.

Tabela 8 - Resultados referentes a parâmetros bioquímicos em indivíduos controle e indivíduos com demência.

Variável	Controle (n=16)	Demência de Alzheimer	Demência vascular (n=5)	Demência mista (n=5)	P
Vitamina B1 (ug/L)	59,53±4,47	50,64±6,69	49,88±6,92	79,65±25,01	0,555
Vit. B12 (pg/mL)	390,84±33,35	305,88±37,96	329,75±46,42	518,50±21,96	0,150
Folato (ng/mL)	10,22±1,21	8,19±1,02	12,33±3,87	10,84±2,63	0,497
Uréia (mg/dL)	42,03±5,13	39,87±4,31	55,20±15,50	44,00±6,82	0,653
Creatinina (mg/dL)	0,96±0,05	0,96±0,07	1,22±0,26	1,14±0,18	0,753
Glicose (mg/dL)	86,34±2,46	100,50±11,76	99,00±9,09	85,00±7,34	0,526
TSH (uUI/mL)	2,94±0,48	4,31±0,81	5,15±1,13	5,35±1,19	0,210
T4 (ug/mL)	4,89±1,03	6,73±1,02	9,03±2,06	5,53±2,14	0,481
AST (U/L)	25,54±1,42	21,07±1,87	27,33±6,19	22,73±1,55	0,186
ALT (U/L)	27,65±2,47	27,35±2,74	40,10±13,97	25,55±6,06	0,851

Letras A e B indicam a diferença significativa no pós-teste de Dunn.

Tabela 9 - Resultados referentes ao perfil lipídico em indivíduos controle e indivíduos com demência.

Variável	Controle (n=16)	Demência de Alzheimer (n=17)	Demência vascular (n=5)	Demência mista (n=5)	P
Col. Total (mg/dL)	180,50±14,57	186,71±9,24	171,50±34,81	148,17±14,79	0,292
VLDL (mg/dL)	23,04±2,35	33,87±3,93	24,70±4,76	22,33±3,50	0,180
HDL (mg/dL)	50,66±4,43	41,40±2,75	35,00±2,74	38,63±2,86	0,155
LDL (mg/dL)	111,18±13,04	112,55±8,29	113,75±31,71	98,67±13,08	0,921

Letras A e B indicam a diferença significativa no pós-teste de Dunn.

Tabela 10 - Resultados referentes ao metabolismo mineral em indivíduos controle e indivíduos com demência.

Variável	Controle (n=16)	Demência de Alzheimer (n=17)	Demência vascular (n=5)	Demência mista (n=5)	P
Na (mEq/L)	139,63±1,10	139,24±1,03	139,25±2,50	141,17±2,24	0,788
K (mEq/L)	4,46±0,13	4,51±0,11	3,88±0,30	4,85±0,77	0,153
Ca (mg/dL)	9,11±0,13	9,19±0,13	9,63±0,32	8,92±0,19	0,346
Na (mEq/L)	139,63±1,10	139,24±1,03	139,25±2,50	141,17±2,24	0,788
K (mEq/L)	4,46±0,13	4,51±0,11	3,88±0,30	4,85±0,77	0,153
Ca (mg/dL)	9,11±0,13	9,19±0,13	9,63±0,32	8,92±0,19	0,346
Mg (mg/dL)	2,02±0,09	1,91±0,08	2,13±0,14	2,02±0,11	0,644
P (mg/dL)	3,41±0,11B	3,48±0,10B	3,55±0,13AB	4,51±0,63A	0,232

Letras A e B indicam a diferença significativa no pós-teste de Dunn.

7. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo mostram que o nível médio de BDNF nos pacientes com demência (**20,43±0,05** ng/ml) não foi estatisticamente diferente do grupo controle (**20,34±0,09** ng/ml), corroborando os estudos, onde também não se encontrou diferença do nível desta neurotrofina em pacientes com demência tipo Alzheimer (Durany *et al*, 2000; Vepsalainen *et al*, 2005). Na pesquisa de Ferrer e cols. (2000) que estudaram demência do tipo fronto-temporal também não foi encontrada alterações no nível de BDNF. Entretanto, há trabalhos que demonstram ocorrer uma diminuição do nível de BDNF em pacientes com demência tipo Alzheimer (Murer *et al*, 2001; Laske *et al*, 2006), sendo que Yasutake e cols. (2006) além de confirmarem esse dado, descrevem que os valores do grupo com Alzheimer é menor do que no grupo com DV. Já Laske e cols. (2011) observaram que pacientes com demência que possuíam níveis menores de BDNF progredem para um declínio cognitivo mais rápido. Li e cols. (2009) relataram esta diminuição no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA. Peng e cols. (2005) verificaram que tanto o proBDNF quanto BDNF maduro estavam diminuídos. As controvérsias aumentam nos estudos que demonstram elevação do nível de BDNF em pacientes demenciados (Brunoni *et al*, 2008). Estes autores encontraram aumento no grupo com CCL e no quadro inicial de demência, teorizando que o aumento de BDNF seria uma resposta do encéfalo à perda neuronal. No presente trabalho também não se encontrou diferença em relação aos valores de BDNF e o tipo de demência, seja Alzheimer, vascular ou mista.

Da mesma maneira que a questão dos níveis de BDNF em pacientes com Alzheimer é controversa, as alterações nos receptores específicos de BDNF também o são. Assim, alguns pesquisadores encontraram diminuição dos receptores específicos de BDNF, como o TrkB (Ferrer *et al*, 1999; Ginsberg *et al*, 2006). Outros constataram *up-regulation* deste receptor (Allen *et al*, 1999; Ferrer *et al*, 1999), e mesmo trabalhos que não encontraram diferenças (Savaskan *et al*, 2000; Vepsalainen *et al*, 2005). Além disso, existem dados sobre a diminuição da codificação genética, e conseqüente da expressão de BDNF (Garzon *et al*, 2007).

A variação dos dados não fica restrita aos casos de demência. Assim, no caso do transtorno afetivo bipolar (TAB) existem estudos mostrando que a

diminuição do nível sérico de BDNF esta relacionada a um polimorfismo genético (Neves-Pereira *et al*, 2002; Lohoff *et al*, 2005) e a vulnerabilidade genética relacionada ao alelo para BDNF (Post, 2007). Na pesquisa de Machado-Vieira e cols. (2007) foi encontrada uma diminuição de BDNF na fase de mania. Já Cunha e cols. (2006) detectaram essa diminuição na fase depressiva. Kapczinski e cols. (2008) observaram o retorno dos níveis normais de BDNF, quando os pacientes bipolares ficavam na fase de eutímia. Para a mesma patologia Monteleone e cols. (2008) encontraram níveis diminuídos de BDNF mesmo nos pacientes bipolares eutímicos, tanto para os que possuíam diagnóstico de TAB tipo I quanto TAB tipo II. Já Kauer- Sant'Anna e cols. (2007) relacionaram a diminuição do BDNF a pacientes bipolares que durante a infância passaram por eventos traumáticos, quando comparados com pacientes bipolares que não passaram por tais circunstâncias, apesar de pouco se saber sobre a base neurobiológica subjacente a esta associação. Os autores não propuseram maiores interpretações deste achado. Assim, o assunto fica nos limites de teorias psicológicas e somáticas. Já alguns pesquisadores relataram aumento do nível sérico nos sujeitos com TAB, sendo que este aumento é maior naqueles pacientes com mais de 10 anos de evolução da doença (Barbosa *et al*, 2010). Pode-se pensar na possibilidade de uma tentativa do encéfalo em reagir ao estresse que a doença provoca através do aumento da produção desta neurotrofina.

Ao falarmos sobre o tratamento de pacientes com TAB temos o trabalho de Rybakowski e Suwalska (2010) que informam que os pacientes com excelente resposta ao lítio possuem níveis de BDNF semelhantes aos indivíduos saudáveis. Ao mesmo tempo, estes dois grupos possuem níveis maiores de BDNF que os bipolares sem boa resposta ao lítio. Mais uma vez isso vai de encontro com a hipótese de uma tentativa de reação compensatória do cérebro a determinados estressores, tal como uma crise de mania, ou da ação do lítio em aumentar a produção de BDNF, em determinados indivíduos geneticamente predispostos. As repetidas crises podem levar à morte neuronal, como se conclui do estudo de Rajkowska e cols. (2001) que avaliaram cérebros *post-mortem* de bipolares, encontrando diminuição da densidade neuronal em áreas cerebrais específicas. O encéfalo, supostamente, aumentaria o BDNF para lidar com um processo crônico que pode levar à morte neuronal. O fato de possuir TAB aumenta o risco de desenvolver um quadro demencial (Gildengers *et al*, 2009). Inclusive no

estudo de Kessing e Andersen (2004) que avaliaram 18726 pacientes que foram admitidos em hospitais, no período de 1970 a 1999, na Dinamarca, concluiu-se que em média a taxa de demência tende a aumentar 13% a cada episódio que leva a internação de pacientes com transtorno depressivo e 6% quando esta internação é devida a uma crise do TAB. De um modo que o risco de demência parece aumentar com o número de episódios de mania e depressão nos pacientes bipolares.

O lítio parece ter um papel neuroprotetor, sua neuroproteção seria devida à inibição do glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), a qual é uma proteína-quinase reguladora de numerosas vias de sinalizações intracelulares, podendo exercer ação duplamente favorável sobre as duas principais vias patogênicas da doença de Alzheimer: a cascata do β -amilóide e a formação dos emaranhados neurofibrilares. Além disso, o lítio em córtex de rato e em células humanas de origem neuronal aumenta substancialmente a expressão da Bcl-2, uma importante proteína citoprotetora no sistema nervoso central (Nunes *et al*, 2007). Este elemento alcalino também tem a ver com o aumento da produção de BDNF (Einat *et al*, 2003). Além disso, estudos demonstram que o tratamento com antidepressivos também aumenta o nível sérico de BDNF (Gonul *et al*, 2005; Aydemir *et al*, 2005). A eletroconvulsoterapia, que possui excelente resposta para quadros depressivos refratários também produz aumento dos níveis de BDNF (Marano *et al*, 2007). Pesquisa de Zanardini e cols. (2006) demonstram que a estimulação magnética transcraniana, procedimento recente e promissor para o tratamento de certos transtornos mentais, mas ainda necessitando de maiores evidências de eficácia em longo prazo, produz igualmente tal efeito sobre o BDNF.

No caso da depressão unipolar, existem um número significativo de trabalhos demonstrando a diminuição do BDNF (Brunoni *et al*, 2008; Li *et al*, 2013), pois existem observações que tanto deprimidos quanto pacientes em remissão da depressão mantinham esta diminuição, de modo que esta era maior quanto maior fosse o tempo da doença (Hasselbach *et al*, 2012; Takebayashi *et al* 2012). Segundo Chen e cols. (2001) em estudo *post mortem*, indivíduos deprimidos não tratados com antidepressivos mostravam diminuição da expressão de BDNF no giro denteado, hilo e região supragenular. Lang e cols. (2004) avaliaram indivíduos, através de escala para a quantificação de

neuroticismo, e encontraram associação entre níveis menores de BDNF e indivíduos com tais características mais acentuadas.

Apesar destes achados anteriormente citados, alguns autores mencionam aumento do nível sérico de BDNF em indivíduos com depressão (Terracciano *et al*, 2010; Elfving *et al*, 2012).

Na Bulimia Nervosa o nível de BDNF está diminuído e seus níveis só aumentam com o tratamento (Yamada *et al*, 2012). Trabalhos de Hall e cols. (2003) e Alonso e cols. (2008) mostraram a existência da associação entre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e variações de sequência genética para BDNF. Klaffke e cols. (2006) também encontraram associação entre polimorfismo genético, com exceção da Síndrome Gilles de la Tourette, doença esta caracterizada por tiques motores e verbais, e que possui uma relação de sintomas clínicos e de tratamento com o TOC. Isto sugere a existência de um leque de riscos genéticos.

Em estudos pré-clínicos usando-se a técnica em animais *knocked-out*, que segundo a definição de Ferreira e cols. (2005) é um modelo experimental de pesquisa, que tem como técnica a substituição *in vitro* de um segmento de DNA normal por uma seqüência alterada. Estudo em ratos *knocked-out* que possuíam inativado o gene para BDNF e TrkB, demonstraram que os animais possuíam dificuldade para aprendizagem, quando comparados com os animais sem alterações genéticas (Linnarsson *et al*, 1997). Nestes animais foi observado aumento da agressividade e hiperfagia (Lyons *et al*, 1999). Já Lee e cols. (2002) descrevem diminuição da manutenção da arborização sináptica, em estudo de avaliação do tecido cerebral. Enquanto Saarelainen e cols. (2003) não observaram efeito dos antidepressivos nos animais *knocked-out* para TrkB no teste de nado forçado. Testes em animais provocando estresse agudo (Murakami *et al*, 2005) e crônico (Murakami *et al*, 2005), como estresse no período neonatal (Kuma *et al*, 2004) mostraram níveis menores dos níveis da neurotrofina. Os autores consideram este fato como uma relação de causa e efeito. Os estudos em animais também demonstram a relação entre alguns tratamentos antidepressivos e o aumento de BDNF, por exemplo, a ECT (Ryan *et al*, 2013), a EMT (Muller *et al*, 2000), além do uso de lítio e o valproato, ambos usados para o tratamento do TAB (Einat *et al*, 2003), e até mesmo a administração de BDNF no encéfalo de ratos levando a um efeito antidepressivo (Eisch *et al*, 2003).

Além disso, os estudos que figuram como referências bibliográficas nesta tese apresentam dosagens de BDNF definitivamente heterogêneas.

Os níveis de BDNF nos indivíduos saudáveis variam de valores menores como **16,5 +/- 3,8 ng/ml** (Yoshida *et al*, 2012); **23,3 +/- 10,7 ng/ml** (Ziegenhorn *et al*, 2007); até valores relativamente altos de **27,7 +/- 11,4 ng/ml** (Shimizu *et al*, 2013). Notamos que nestes testes foi utilizado o *kit* ELISA do Laboratório Promega.

Os valores diferem quando para a avaliação do BDNF se utilizam testes de outros laboratórios. Nos estudos que utilizaram o *kit* do Laboratório R&D foram encontrados valores para indivíduos saudáveis de **18,7 +/- 7,1 ng/ml** (Bhang *et al*, 2012), **19,7 +/- 7,5 ng/ml** (Yasutake *et al*, 2006), **20,7 +/- 5,2 ng/ml** (Laske *et al*, 2006), **24,8 +/- 5,8 ng/ml** (Yoshida *et al*, 2012), **28,9 +/- 10,9 ng/ml** (Rybakowsky e Suwaiska, 2010), **29,2 ng/ml** (Elfvig *et al*, 2012), **29,8 ng/ml** (Takebayashi *et al*, 2012), até **30,3 +/- 21,5 ng/ml** (Yasui-Furukori *et al*, 2013). Alguns valores, porém, são bem menores como **12,1 +/- 10,4 ng/ml** no trabalho de Barbosa e cols. (2010) e **6,5 +/- 6,0 ng/ml** no de Yamada e cols. (2012).

No que diz respeito a outros laboratórios, foram publicados os seguintes resultados marcadamente variados: Laboratório Milipore: **23,7 +/- 16,8 ng/ml** (Yoshida *et al*, 2012); Laboratório Santa Cruz: **25,2 +/- 5,1 ng/ml** (Li *et al*, 2013) e **0,2 pg/ μ l** (Cunha *et al*, 2006); Laboratório Chemicon: **43,6 +/- 12,7 ng/ml** (Hasselbalch *et al*, 2012) e **7,1 +/- 2,6 ng/ml** (Currie *et al*, 2009) e Laboratório Catalys AG: **26,5 +/- 7 ng/ml** (Karege *et al*, 2002).

O nível sérico de BDNF dos indivíduos com demência apresenta, no presente estudo, variação de **19,765 ng/ml** a **20,866 ng/ml**, sendo que o nível médio ficou no valor de **20,43 +/- 0,05 ng/ml**.

Os valores observados para portadores de DA foram de **21,96 +/- 9,57 ng/ml** (Ziegenhorn *et al*, 2007), utilizando o teste ELISA do Laboratório Promega. Já em outros dois trabalhos, que usaram o teste do Laboratório R&D os resultados foram: **14,73 +/- 5,88 ng/ml** em pacientes com DA e **18,45 +/- 6,71 ng/ml** em pacientes com DV, conforme Yasutake e cols. (2006). O quadro 2 mostra as variações encontradas com relação aos níveis de BDNF e diferentes laboratórios.

Quadro 2- Níveis de BDNF em grupo controle e pacientes com demência em testes de diferentes laboratórios.

Fonte literária	Laboratório	Controle	Demência
Laske et al, 2006	R&D	20,7 ng/ml+/- 5,2	25,1 ng/ml+/-4,1 (i) 17,3 ng/ml+/-4,4 (t)
Yoshida et al, 2012	R&D Milipore	24,81 ng/ml+/-5,87 23,75 ng/ml+/-16,82	
Ziegenhorn et al, 2007	R&D	23,33 ng/ml	21,96 ng/ml
Yamada et al, 2012	R&D	6,57 ng/ml+/-6,09	
Li et al, 2013	Santa Cruz	25,22 ng/ml +/-5,17	
Karege et al, 2002	Catalys AG	26,5 ng/ml +/-7	
Yasutake et al, 2006	R&D	19,72 ng/ml+/-7,53	14,73 ng/ml+/- 5,8 (DA) 18,45 ng/ml+/- 6,7 (DV)

(i): Demência em fase inicial (t): Demência e fase tardia DA: Demência de Alzheimer

DV: Demência vascular

A demência pode ser classificada em: leve, moderada e avançada, através da avaliação cognitiva, funcional, comportamental do paciente e do estresse do cuidador. O instrumento de avaliação cognitiva mais amplamente utilizado, na prática clínica e nas pesquisas, é o MEEM. As pontuações acima de 17 sugerem grau leve, entre 11 e 17 sugerem grau moderado, e iguais ou menores que 10 indicam grau grave (Morillo e Suemoto, 2011). Na pesquisa de Laske e cols. (2006) o valor do BDNF na DA leve foi de **25,1 +/-4,1 ng/ml** e **17,3 +/- 4,4 ng/ml** na DA avançada.

Os resultados dos trabalhos acima citados demonstram a necessidade de ser extremamente cauteloso com a conclusão sobre os valores obtidos. Pois quando se comparam dados de diferentes laboratórios e tipo de demência, além de fases distintas da demência os resultados podem ser bastante diversos.

No presente estudo, o grupo com demência de Alzheimer apresentou nível sérico médio de **20,39 ± 0,07 ng/ml**, o grupo de demência mista **20,57 ± 0,11**

ng/ml, já a demência vascular o valor médio foi de **20,41 ± 0,15 ng/ml**, isto é, valores praticamente idênticos e, naturalmente não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os três subtipos de demência. O que se faz supor que o BDNF dificilmente pode ser considerado como marcador biológico para o diagnóstico diferencial.

Além das questões do processo do ELISA, a questão nosológica também pode ser responsável pelas controvérsias nos valores de BDNF séricos encontrados entre os diferentes trabalhos, pois infelizmente, o diagnóstico psiquiátrico, tal como a depressão, não se apóia em marcadores biológicos confiáveis. Do ponto de vista classificatório esta mais próxima de uma síndrome, ou seja, um conjunto de sinais e sintomas. Ainda desconhece-se a real etiologia destes tipos de transtornos. Apesar da existência de varias teorias, de maneira alguma, isso torna as doenças psiquiátricas apenas um construto teórico; o que falta apenas é maior conhecimento. A título de exemplo, a *diabetes melitus* já existia mesmo antes de se descobrir os exames de glicemia ou os reais fatores etiológicos. O que a constatação de uma síndrome neuropsiquiátrica demonstra é que se pode estar, algumas vezes, alocando doenças diferentes, mas que possuem sintomas semelhantes sob a mesma nomenclatura. Isso pode causar dificuldades em se verificar, por exemplo, marcadores biológicos e alterações mais específicas. A variação também pode ser devida a outras questões que se desconhece, como por exemplo, o consumo de determinados alimentos, questões étnicas, ou até mesmo climáticas. As mesmas variações podem perfeitamente influenciar também os indivíduos do grupo controle e essas serem responsáveis pela variação encontrada.

Foram utilizados como valores de referência para os parâmetros bioquímicos gerais, eletrólitos e perfil lipídico os valores de normalidade oriundos de bibliografia, conforme a técnica utilizada pelo laboratório. Os parâmetros bioquímicos gerais também não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo demência e o grupo controle, demonstrando que não serviriam como marcadores biológicos, ou mesmo fatores causais dos quadros de demência na população estudada. São conhecidos alguns tipos de demências potencialmente reversíveis devidas alterações dessas variáveis, como por exemplo, a demência causada por deficiência de vitamina B12 e folato, que tem suas causas devido aos níveis baixos específicos destas substâncias (Morillo e

Magaldi, 2011). Isto indica que os grupos estudados possuem uma homogeneidade nesses parâmetros.

Valores normais dos níveis de Na, K, Ca, Mg, P, Cu e Zn foram encontrados nos pacientes do grupo demência e do grupo controle. Não houve, portanto, diferença significativa entre os grupos estudados.

Na população estudada nesta pesquisa pode-se concluir pelos dados acima descritos que ambos os grupos não diferiram com relação aos parâmetros de metabolismo mineral. Apesar de vários estudos demonstrarem alterações dos elementos citados em patologias neuropsiquiátricas, como exposto na revisão de literatura (Permyakov, 2009; Min, *et al.*, 2013), neste estudo não se pode confirmar tais achados. Este resultado não significa que não exista a relação entre alterações dos elementos traço e as demências, mas demonstra que essa alteração não necessariamente ocorre em todos os casos de demência, podendo inclusive em algumas situações ser um epifenômeno. Isto indica que uma síndrome devida à alteração dos mecanismos bioquímicos ao nível celular não produz mudanças perceptíveis no nível bioquímico sistêmico. Por tanto, os valores encontrados do metabolismo geral são perfeitamente homogêneos.

Para explicar a ausência de diferença nos níveis de Cu e Zn vale à pena lembrar que, estes dois elementos estão localizados preferencialmente na parte funcional das enzimas. Existem poucos sistemas enzimáticos no cérebro que contêm esses bioelementos. Portanto, a semelhança estatística tão pouco difere.

Com relação ao perfil lipídico, não houve diferenças entre os grupos com relação aos resultados do colesterol total, LDL e VLDL. O valor médio encontrado no grupo demência de colesterol total foi de **175 ± 8,52** mg/dL e no grupo controle foi de **180,50 ± 14,57** mg/dl, então os valores estão dentro do valor desejado, que é considerado quando esta menor que 200 mg/dL.

O valor do LDL no grupo demência foi de **109,64 ± 7,24** mg/dL, já no controle foi de **111, 18 ± 13,04**. Apesar, de não ter ocorrido diferença estatística entre os dois grupos, ambos os valores encontram-se acima dos recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, que recentemente diminuiu o valor preconizado como ótimo de 100 mg/dL para 70 mg/dL para pacientes de alto risco, que são aqueles pacientes com doença cardiovascular, diabetes, doença renal crônica ou histórico na família de hipercolesterolemia. Os indivíduos de

risco intermediário deverão ter a taxa de colesterol considerada adequada de 130 para 100 mg/dL (SBC, 2013).

O VLDL foi de **29,94 ± 2,81** mg/dL nos sujeitos com demência e de **23,04 ± 2,35** mg/dL no outro agrupamento. Ambos os valores considerados adequados, pois se considera valores bons os abaixo de 40 mg/dL.

Mas, vale à pena destacar as diferenças do grupo de paciente e do grupo controle em respeito à fração HDL do colesterol total. A associação protetora entre o HDL colesterol e o comprometimento cognitivo também foi demonstrada em amplos estudos epidemiológicos (Kramer *et al*, 2006; Guglielmotto *et al*, 2010). O estresse oxidativo, incluindo a peroxidação lipídica, parece ser um dos fatores de risco de doença de Alzheimer. É reconhecido que as mudanças saudáveis no estilo de vida são acompanhadas de aumento dos níveis de HDL-colesterol. Isso inclui a dieta saudável, o exercício regular, controle de peso e cessação do tabagismo. Como resultado, os efeitos neuroprotetores se fazem mais evidentes. Isto vai à favor com o conhecimento atual sobre o potencial efeito neuroprotetor do HDL e a redução do risco de doença de Alzheimer e outros tipos de demência (McGrowder *et al*, 2011). A ligação do HDL com proteína A β pode prevenir a deposição desta no cérebro, e conseqüentemente, diminuir a posterior formação das placas senis (Kodinov e Koudinova, 2001; Hardy e Cullen, 2006). O HDL também solubiliza os cristais de colesterol que estão depositados nas paredes arteriais, removendo-os do leito vascular. Além disso, possui atividades anti-inflamatórias, anti-oxidantes e está envolvido na maturação de sinapses e da plasticidade sináptica.

No estudo de acompanhamento de 5 anos de Singh-Manoux e cols. (2008) observou-se que a diminuição dos níveis de HDL estava associada ao declínio de memória. Como dito anteriormente, o HDL pode suprimir a produção de proteína A β pelo decréscimo de colesterol celular através da ativação do transportador reverso de colesterol (Wahrle *et al*, 2008), também se liga ao excesso de proteína A β inibindo a sua oligomerização (Olesen e Dagø, 2000). Este processo representa o maior passo na transformação do peptídeo monomérico não tóxico para forma agregada neurotóxica (Lesné *et al*, 2006). Pelo exposto, pode-se supor que o HDL significativamente mais alto no grupo controle pode ser um fator protetor contra quadros demenciais na população idosa. A média encontrada no grupo controle desta pesquisa foi de **50,66** mg/dL,

estando numa faixa tida como normal, já a média do grupo demência foi de **39,84** mg/dL. Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) considera-se valores baixos aqueles menores que **40** mg/dL para homens, e menores que **50** mg/dL para as mulheres.

Com relação à escala do MEEM, foram encontrados escores mais altos nos indivíduos do grupo controle. Este dado acompanha os resultados de outros pesquisadores, que consideram o MEEM uma escala efetiva para a percepção de perdas cognitivas e triagem de quadros demenciais. No presente estudo não foi comprovada a associação entre o MEEM, idade e sexo, deste modo, corroborando achados como os de Oliveira e cols. (2008). Porém, existe uma correlação linear positiva moderada entre escolaridade e o escore de MEEM, em ambos os grupos. Isto concorda com os resultados do trabalho de Diniz e cols. (2007) que relacionaram maior tempo de escolaridade com melhor desempenho no MEEM. Entretanto, estes pesquisadores reportaram uma relação inversa entre a idade e a pontuação no MEEM, fato que não foi confirmado nesta tese. Vários estudos relacionam menor tempo de escolaridade e maior idade com menor pontuação no MEEM (Grigolletto *et al*, 1999 *apud* Diniz *et al*, 2007). No entanto, Paulo e Yassuda (2010) não puderam observar relação entre escolaridade e escore do MEEM, demonstrando que se tratam de dados contraditórios, pois o nível educacional parece ser a principal variável que influencia o desempenho cognitivo na população idosa (Aevarson *et al*, 2000). Inclusive acredita-se que o elevado nível educacional seja um fator de prevenção para o desenvolvimento de quadros demenciais, ou pelo menos, poderia acarretar uma reserva cognitiva. Esta reserva seria causada pelo aumento da densidade sináptica em áreas associativas neocorticais decorrente do estudo formal. Isso por sua vez diminuiria o impacto das assim chamadas agressões no SNC, levando ao atraso do início do aparecimento dos sintomas de quadros demenciais, em até 5 anos (Álvarez e Rodríguez, 2004; Stern *et al*, 2005).

Quando relacionamos os tipos de demência dos nossos pacientes, observa-se a não diferença entre as variáveis bioquímicas, descritivas, de eletrólitos e BDNF. A única diferença encontrada foi relacionada ao MEEM, que manteve os maiores escores do grupo controle com relação ao grupo demência de Alzheimer e demência vascular, porém, não com relação ao grupo de

demência mista, sendo que esta última relação necessita de um estudo mais amplo.

A relação entre o nível de BDNF e gênero também não apresentou diferença em ambos os grupos, nem mesmo com relação aos tipos de demência, ou quando algum destes é comparado ao grupo controle. Esse achado não confirma o estudo de Lommatzsch e cols. (2005) que demonstraram que mulheres possuíam menores níveis circulantes de BDNF do que os homens, apesar da amostra ser constituída de indivíduos saudáveis e com idade menor do que a média dos participantes desta pesquisa. Porém, num estudo anterior de Lang e cols. (2004), igualmente como no presente caso, não detectou diferença entre os gêneros, e a média de idade também era menor do que a população aqui estudada.

A discrepância entre os dados pode ser relacionada a influência dos mais variados fatores que são capazes de alterar os níveis de BDNF. Entre os fatores esta a atividade física, mesmo por períodos curtos de tempo. Até mesmo a maior ingestão de frutas pode estar relacionada com aumento dos níveis séricos de BDNF (Tang *et al*, 2008). A opinião de Zoladz e cols. (2008) foi que treinos físicos moderados aumentaram o valor basal de BDNF em homens saudáveis. Baixos níveis de glicose também contribuíram para o aumento do valor de BDNF (Krabbe *et al*, 2007). Já o estresse no ambiente de trabalho parece diminuir os níveis de BDNF (Mitoma *et al*, 2008).

Não devemos ignorar a importante função do BDNF e sua possível relação com inúmeros transtornos mentais. Para definir o conceito do BDNF como indicador tanto na fisiologia normal quanto na fisiopatologia de doenças mentais e neurológicas, podemos afirmar que realmente este composto merece toda a atenção dos bioquímicos e clínicos. No entanto, os dados disponíveis da literatura não permitem criar escalas dos valores característicos para certas formas nosológicas e até mesmo na população saudável. Estas dificuldades provêm da escassa padronização das metodologias bioquímicas para o BDNF e dos critérios diagnósticos das demências. Estes últimos têm uma forte influência das escolas médicas mundiais e das opiniões, às vezes, de pesquisadores líderes na área, da indústria farmacêutica, e até das políticas públicas. Existe uma forte tendência de cada escola médica importante impor a sua própria escala de valores e metodologia das dosagens do BDNF. Por outra parte, existem as pressões das

grandes indústrias de se estabelecerem como líderes no mercado dos kits analíticos.

A definição mais fidedigna dos próprios diagnósticos através de pesquisas independentes nas universidades públicas e uma maior valorização da psicopatologia, sem dúvida, são primordiais para um maior e melhor entendimento desta matéria.

8. CONCLUSÕES

1.Os parâmetros bioquímicos gerais não mostraram diferenças entre os pacientes com demência e pessoas saudáveis.

2.Entre os indicadores do perfil lipídico, os valores de HDL foram estatisticamente diferentes no grupo dos pacientes quando comparado com os participantes saudáveis.

3.O perfil dos eletrólitos e elementos traço não apresentou diferenças entre os pacientes com demência e o grupo controle.

4.Foi constatado com o que diz respeito ao BDNF não existir consenso sobre um valor que possa ser considerado padrão.

5.Não foi possível confirmar o aumento ou diminuição nos níveis de BDNF em pacientes com demência e indivíduos saudáveis.

6.A ampla variação dos níveis de BDNF pode ser explicada pela influência e inter-relação dos múltiplos fatores interferentes difíceis de serem controlados nas amostras com número limitado de pacientes.

7.O estudo confirma que o Mini Exame do Estado Mental fornece as pontuações estratégicas importantes e eficazes para a avaliação de pacientes com demência.

9. REFERÊNCIAS

Aevarsson O, Skoog I. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44: 1455-60.

Aevarson O, Skoog I. A longitudinal population study of the mini-mental state examination in the very old: relation to dementia and education. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000; 11: 166-75.

Akatsu H, Yamagata H, Kawamata, J, Kamino K, Takeda M, Yamamoto T, Miki T, Tooyama I, Shimohama S, Kosaka K. Variations in the BDNF gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22: 216-22.

Allen SJ, Wilcock GK, Dawbarn D. Profound and selective loss of catalytic TrkB immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 264: 648-51.

Alomari MA, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzubi MA. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. *Behav Brain Res.* 2013; 247: 34-9.

Alonso P, Gratacòs M, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Segalàs C, Baca-García E, Labad J, Fernández-Piqueras J, Real E, Vaquero C, Pérez M, Dolengevich HJR, Bayés M, Vallejo RCJ, Estivill X. Extensive genotyping of the *BDNF* and *NTRK2* genes define protective haplotypes against obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat.* 2008; 63: 619-28.

Álvarez MR, Rodríguez JLS. Reserva cognitiva e demência. *An Psicol.* 2004; 20: 175-86.

Angelucci F, Spalletta G, Iulio FD, Ciaramella A, Salani F, Varsi A. Alzheimer`s disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. *Curr Alzheimer Res.* 2010; 7: 15-20.

Araya AV, Orellana X, Espinoza J .Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocrine.* 2008; 33: 300-04.

Areza-Fegyveres R, Caramelli P, Nitrini R. Encefalopatia traumática crônica do boxeador (dementia pugilistica). *Rev Psiq Clin.* 2005; 32: 17-26.

Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Texto Revisado. 4ºed. Porto Alegre: Editora ArtMed; 2002.

Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progr Neuro-Psychoph.* 2005; 29: 261-65.

Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb SJ, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology.* 1992; 42: 11-5.

Backer KD, Edwards TM, Richard NS. The role of intracellular calcium stores in synaptic plasticity and memory. *Neurosci Biobehav R.* No prelo. 2013.

Balaratnasingam S, Janca A. Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Therapeut.* 2012; 134: 116-24.

Barbosa I, Huguet R, Mendonça V, Neves F, Reis H, Bauer M, Janka Z, Palotás A, Teixeira A. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2010; 475: 95-8.

Barra A, Camardese G, Tonioni F, Sgambato A, Picello A, Autullo G, Silvia D, Bria P, Cittadini A. Plasma magnesium level and psychomotor retardation in major depressed patients. *Magnesium Res.* 2007; 20: 245-9.

Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 1991; 3: 231-58.

Bhang S, Kim K, Choi S, Ahn J. Do levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in plasma correlate with psychopathology in healthy subjects? *Neurosci Lett.* 2012; 512: 72-7.

Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, Hsu A, Hof PR, Perl DP. A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 1997; 38: 53-8.

Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, Carvalho I, Perroco TR, Bottino CMC, Jacob Filho W, Nitrini R. *Demências: Enfoque multidisciplinar das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Atheneu; 2011.

Brunk U, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Eur J Biochem.* 2002; 269: 1996-2002.

Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11: 1169-80.

Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci Lett.* 2008; 447: 124-8.

Chao MV. Neurotrophins and their receptors; a convergence point for many signaling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 299-309.

Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci*. 2006; 110: 167-73.

Chaves MLF. Demências. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo e colaboradores. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2º ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001; 50: 260-5.

Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology*. 1998; 19: 339-45.

Cunha A, Frey B, Andreazza A, Goi J, Rosa A, Gonçalves C, Santin A, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and maniac episodes. *Neurosci Lett*. 2006; 398: 215-9.

Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H, Nevill A, Gilder M. Cardio-respiratory fitness habitual physical activity and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neurosci Lett*. 2009; 451: 152-5.

Dalgalarrondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. 2º ed. Porto Alegre: ArtMed; 2008.

Diniz BSO, Volpe FM, Tavares AR. Nível educacional e idade no desempenho no minixame do estado mental em idosos residentes na comunidade. *Rev Psiq Clin*. 2007; 34: 13-7.

Dominique AM, Blumenthal RS. Low HDL cholesterol levels. *New Engl J Med*. 2005; 12: 1252-60.

Dong YH, Gan DZQ, Tay ST, Koay WI, Collinson SL, Hilal S, Venketasubramanian N, Chen C. Patterns of neuropsychological impairment in Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci.* 2013.

Duffy A. The early stages of bipolar disorder and recent developments in the understanding of its neurobiology. *Future Neurol.* 2010; 5: 317-23.

Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sanches F F, Cervas-Navarro J, Riederer P. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. *Int J Dev Neurosci.* 2000; (18): 807-813.

Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 597-606.

Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci.* 2003; 23: 7311-6.

Eisch AJ, Bolaños CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, Verhaagen J, Nestler EJ. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54:994-1005.

Elfving B, Buttenschøn H, Foldager L, Poulsen P, Andersen J, Grynderup M, Hansen A, Kolstad H, Kaerlev L, Mikkelsen S, Thomsen J, Børghlum A, Wegener G, Mors O. Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level. *J Psychiat Res.* 2012; 46: 1118-25.

Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M, Hossain TI, Brubaker EH. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology.* 1986; 1: 195-206.

Falnestock M, Garzon D, Holsinger RM, Michalski B. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are focusing on the wrong molecule? *J Neurol Transm.* 2002; 241-52.

Ferrer I, Marin C, Rey MJ, Ribalta T, Goutan E, Blanco R, Tolosa E, Marti E. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer disease. Implications in therapeutics strategies. *J Neurophatol Exp Neurol*. 1999; 58: 729-39.

Ferrer I, Marin C, Rey M, Ribalta T. Brain-derived neurotrophic factor in patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett*. 2000; 279: 33-6.

Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras*. 2005; 20: 28-34.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975; 12: 189-98.

Franco JL, Posser T, Brocardo PS, Trevisan R, Uliano-Silva M, Gabilan NH, Santos ARS, Leal RB, Rodrigues ALS, Farina M, Dafre AL. Involvement of glutathione, ERK1/2 phosphorylation and BDNF expression in the antidepressant-like effect of zinc in rats. *Behav Brain Res*. 2008; 188: 316-23.

Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV, Dias-Tosta E, da Silva AB, Herrera Jr E, Magaldi RM. Group recommendations in Alzheimer's disease and vascular dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011; 5: 146-52.

Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. The expanding role of BDNF: a therapeutic target of Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6: 8-15.

Garzon DJ, Fahnstock M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *J Neurosci*. 2007; 27: 2628-35.

Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds III CF, Kupfer DJ, ButterS MA. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 744-52.

Ginsberg SD, Che S, Wu J, Counts SE, Mufso NMJ. Down regulation of trk but not p75^{NTR} gene expression in single cholinergic basal forebrain neurons mark the progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2006; 97: 475-87.

Fernández-González MD, García-Unzueta MT, Herrán A, Vázquez-Barquero L, Díez-Manrique J F, Álvarez C, Amado JA. Trace elements in serum of psychiatric outpatients. In: VII Congress on Automation and New Technology in Clinical Laboratory. Pôster; 1998 maio 24-27; Santiago de Compostela, Espanha. *Química Clínica* 1998; 17(2): 208.

Gonul A, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients.. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255: 381-86.

Gratacòs M, Soria V, Urretavizcaya M, González J, Crespo J, Bayés M, Cid R, Menchón J, Vallejo J, Estivill X. A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders. *The Pharmacogenomics J.* 2008; 8: 101-12.

Guglielmotto M, Giliberto L, Tamagno E, Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci.* 2010; 9: 3.

Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, Wang CL. Alterations in trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res.* 2009; 131: 13-24.

Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos J, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Genet.* 2003; 73: 370-76.

Hardy J e Cullen K. Amyloid at the blood vessel wall. *Nat Med.* 2006; 12: 756-57.

Hasselbalch J, Knorr U, Bennike B, Hasselbalch S, Greisen M, Vedel L. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 126: 157-64.

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: 66-71.

Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Hulleste C, Rosenberg C, Otten U. Decreased trkA neurotrophin receptor expression in the parietal cortex of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1998; 241: 151-54.

Honda K, Casadesus G, Petersen RB, Perry G, Smith M A. Oxidative Stress and Redox-Active Iron in Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad of Sci.* 2004; 1012: 179-82.

Huang E e Reichardt L. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24: 677-736.

Hwang JJ, Park M-H, Choi S-Y, Koh J-Y. Activation of the Trk signaling pathway by extracellular zinc. *J Biol Chem.* 2005; 280: 11995-12001.

Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Discoveries of tau, abnormally hiperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. *J Alzheimers Dis.* 2006; 2: 71-3.

Imada Y, Yoshika S-Y, Ueda T, Katayama S, Kuno Y, Kawahara R. Relationships between serum magnesium levels and clinical background factors in patients with mood disorders, *Psychiat Clin Neuros*, 2002; 56: 509-14.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico brasileiro de 2010 IBGE [on line]. 2013. [acesso em 10 de julho de 2013]. Disponível em: www.ibge.gov.br

Jin HJ, Mi-Ha P, Jae-Young K. Cooper activates TrkB in cortical neurons in a metalloproteinase-dependent manner. *J Neurosci Res*. 2007; 85: 2160-66.

Jones Jr HR. *Neurologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Kamei K, Tabata O, Muneoka K, Mraoka S-I, RIKA, Tomiyoshi R, Takigawa M. Electrolytes in erythrocytes of patients with depressive disorders. *Psychiat Clin Neuros*, 1998; 52: 529-33.

Kapczinski F, Frey B, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8: 1101-13.

Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

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

Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43: 13-20.

Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. Traumatic life events in bipolar disorder: impact in BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord*. 2007; 9: 128-35.

Kawahara M e Kato-Negishi M. Link between aluminium and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminium and amyloide cascade hypotheses. Review Article. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2011:1-17.

Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*. 1999; 100: 176-85.

Kessing V, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:1662-6.

Koeppen B M., Stanton B A. Berne & Levy: *Fisiologia*. 6°ed. Elsevier; 2009.

Klaffke S, König IR, Poustka F, Ziegler A, Hebebrand J, Bandmann O. Brain-derived neurotrophic factor: A genetic risk factor for obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome? *Movement Disord*. 2006; 21: 881-3.

Klodinov AR e Koudinova NV. Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration. *The FASEB Journal*. 2001; 11: 721-36.

Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AMW, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 431-38.

Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol*. 2006; 101: 1237-42.

Kuma H, Miki T, Matsumoto Y, Gu H, Li HP, Kusaka T. Early maternal deprivation induces alterations in brain-derived neurotrophic factor expression in the developing rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 2004; 2: 68-73.

Lang U E, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentration in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (4): 795-798.

Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler G W, Leyhe T. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14: 399-404.

Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*. 2002; 80: 539-47.

Lesné S, Ming TK, Kotilinek L. A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*. 2006; 440: 352-7.

Leyhe T, Eschweiler G, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers*. 2009; 16: 649-56.

Li G, Peskind ER, Milard SP, Chi P, Sokal I, Yu C, Bekris LM, Raskind MA, Galasko DR, Montine TJ. *Plos One* [homepage da internet]. Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. 2009 [acesso em 26 de junho de 2013]. Disponível em: www.plosone.org

Li Y-J, Xu M, Gao Z-H, Wang Y-Q, Yue Z, Zhang Y-X, Li X-X, Zhang C, Xie S-Y, Wang P-Y. *Plos One* [homepage da internet]. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. 2013 [acesso em 26 de junho de 2013]. Disponível em: www.plosone.org

Linder J, Brismar K, Beck-Friis J, Saaf J, Wetterberger L. Calcium and magnesium concentrations in affective disorder: difference between plasma and serum in relation to symptoms. *Acta Psychiat Scand.* 2007; 80: 527-37.

Linnarsson S, Bjorklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci.* 1997; 9: 2581-87.

Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, Gallinat J, Berretini WH. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *Am J Med Genet.* 2005; 139: 51-3.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005; 26: 115-23.

Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci.* 1998; 158: 47–52.

Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *PNAS.* 1999; 96: 15239-44.

Lu B, Chang JH. Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory. *Neuron Glia Biol.* 2004; 1: 377-84.

Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry.* 2007; 61: 142-4.

Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2005; 102: 169-71.

McGrowder M, Riley C, Morrison E, Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurodegenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol.* 2011; 2011: 1-9.

McLoughlin, Hodge, Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiat Scand.* 2007; 82: 451-3.

Meira-Lima IV, Cordeiro Q, Vallada H. Genética em Psiquiatria. In: Louzã-Neto MR, Elkis H e cols. *Psiquiatria Básica.* 2°ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: a clinical approach.* 3° ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2003.

Min D, Guo F, Zhu S, Chen T, Cai J. The alterations of Ca²⁺/calmodulin/CaMKII/CaV 1.2 signaling in experimental models of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuroscience Lett.* 2013; 538: 60-5.

Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, Umene W, Hori H, Nakano H, Ueda N, Nakamura J. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuro-Psychoph.* 2008; 32: 679-85.

Molaschi M, Ponzetto B, Bertacna E, Berrino E, Ferrario A. Determination of selected trace elements in patients affected by dementia. *Arch Gerontol Geriat.* 1992; 22: 39-42.

Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M, Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar

depression and euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 2008; 10: 95-100.

Morillo LS e Magaldi RM. Demências potencialmente reversíveis. In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, Carvalho I, Perroco TR, Bottino CMC, Jacob Filho W, Nitrini R. *Demências: Enfoque Multidisciplinar das Bases Fisiopatológicas ao Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Atheneu; 2011.

Morillo LS e Suemoto CK. Demência avançada. In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, Carvalho I, Perroco TR, Bottino CMC, Jacob Filho W, Nitrini R. *Demências: Enfoque Multidisciplinar das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu; 2011.

Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res*. 2005; 2: 129-39.

Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – from pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiat Res*. 2013; 47: 955-65.

Murer MG, Boissiere F, Yan Q, Hunot S, Villares J, Faucheux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1999; 88: 1015-32.

Mustak MS, Rao TSS, Shanmugavelu P, Sundar NMS, Menon RB, Rao RV, Rao KSJ. Assessment of serum macro and trace element homeostasis and the complexity of inter-element relations in bipolar mood disorders. *Clin Chim Acta*. 2008; 394: 47-53.

Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2009; 15: 331-7.

Nagata T, Shinagawa S, Nukaryia K, Ochiai Y, Kawamura S, Agawa-Otha M, Kasahara H, Nakayama K, Yamada H. association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms and executive function in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2011; 11: 141-9.

Naylor GJ, Smith AHW, Bryce-Smith D, Ward NI. Trace elements in manic depressive psychosis. *J Affect Disorders*. 1985; 8: 131-6.

Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 651-5.

Nourmohammadi, I. Ghaderi, M. Hydar, S. Noormohammadi, E. Hypozincemia in bipolar I disorder patients, *Curr Top Nutraceut R*. 2007; 5: 135-8.

Nowak G, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Schlegel-Zawadzka. Serum trace elements in animal models and human depression. Part I. Zinc. *M. Hum Psychopharm Clin*. 1999; 83-6.

Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010; 25: 237-58.

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria. *Rev Psiq Clin*. 2007; 6: 294-5.

Olesen OF, Dagø L. High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid β -peptides into fibrils. *Biochem Bioph Res Comm*. 2000; 270: 62-6.

Oliveira KCV, Barros ALS, Souza GFM. Mini-exame do estado mental (MEEM) e clinical dementia rating (CDR) em idosos com doença de Alzheimer. *Rev Neurocienc*. 2008; 16: 101-6.

Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. 10ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

Organização Mundial de Saúde. Elementos traço na nutrição e saúde humanas. São Paulo: Roca. 1998.

Organização Mundial de Saúde [homepage da internet]. 2013 (atualizada em 01 de junho de 2013). Disponível em: www.who.int/countries/bra/es

Pan W, Banks WA, Fasold MB. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998; 37: 1553-61.

Paulo DLV e Yassuda MS. Queixas de memória de idosos e sua relação com escolaridade, desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade. *Rev Psiquiatr Clin*. 2010; 37: 23-26.

Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnestock M. Precursor form of brain derived neurotrophic factor and mature brain derived neurotrophic factor are decreased in the pre clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2005; 93: 1412-21.

Permyakov E. Metalloproteomics. New Jersey: John Wiley and Sons. 2009.

Piccinni A, Marazziti D, Del Debbio A, Bianchi C, Roncaglia I, Mannari C, Origlia N, Dell'Osso MC, Massimetti G, Domenici L, Dell'Osso L. Diurnal variation of plasma brain - derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: an analysis of sex differences. *Chronobiol Inter*. 2008; 25: 819-26.

Pontes CB. Glossário de psicopatologia. Fortaleza: Edições Demócrito Rocha; 2008.

Post R. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research*. 2007; 41: 979-990.

Prince M, Bryce R, Albanese E, Wilmo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9: 63-75.

Promega Corporation. BDNF Emax ImmunoAssay System: instructions for use of products G7610 and G7611. USA; 2006.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007; 88: 2-19.

Racchi M, Uberti D, Govoni S, Memo M, Lanni C, Vasto S, Candore G, Caruso C, Romeo L, Scapagnini G. Alzheimer's disease: new diagnostic and therapeutic tools. *Immunity Ageing*. 2008; 5: 1742-7.

Ramírez-Rodríguez G, Laguna-Chimal J, Vega-Rivera N M, Ortiz-López L, Méndez-Cuesta L, Estrada-Camarena EM, Babu H. Los fármacos antidepresivos como reguladores de la neurogénesis hipocámpica de roedores y humanos adultos. *Salud Ment*. 2011; 34: 497-506.

Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiat*. 2001; 49: 741-52.

Roman GC. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106: 6-9.

Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Aluminium and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline : findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 489-96.

Rooney A. A História da Medicina – Das primeiras curas aos milagres da medicina moderna. São Paulo: M. Books, 2013.

Roth TL, Sweart JD. Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Horm Behav.* 2011; 59: 315-20.

Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM. Electroconvulsive stimulation alters levels of BDNF-associated microRNAs. *Neurosci Lett.* 2013 ; 549:125-9.

Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychop.* 2010; 13: 617-22.

Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci.* 2003; 23: 349-57.

Sadock BJ; Sadock BJ; Sadock, Sadock VA, Alcott V. *Compêndio de Psiquiatria - Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.* 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Savaskan E, Muller-Spahn F, Olivieri G, Bruttel S, Otten U, Rosenberg C, Hullete C, Hock C. Alterations in the trkA, trkB and trkC receptor immunoreactivities in parietal cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 2000; 44: 172-80.

Salehi AH, Roux PP, Kubu CJ, Zeindler C, Bhakar A, Tannis L-L, Verdi J M, Barker P A. NRAGE, A Novel MAGE Protein, Interacts with the p75 Neurotrophin Receptor and Facilitates Nerve Growth Factor-Dependent Apoptosis. *Neuron.* 2000; 27: 279–88.

Schlegel-Zawadzka M, Zieba A, Dudek D, Krosniak M, Szymaczek M, Nowak G. Serum trace elements in animal models and human depression. Part II. Cooper. *Hum Psychopharm Clin*. 1999; 14: 447-51.

Schindowski K, Belarbi K, Buée L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*. 2008; 7: 43-56.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nazakato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2013; 54: 70-5.

Siegel GJ e Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Rev*. 2000; 33: 199-227.

Singh-Manoux A, Gimeno D, Kivimaki M, Brunner E, Marmot MG. Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife the whitehall II study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 8: 1556-62.

Siritapetawee J, Pattanasiriwisawa W, Sirithethawee U. Trace element analysis of hairs in patients with dementia. *J Synchrotron Rad*. 2010; 17: 268-72.

Smith MA, Makino S, Kim SY, Kvetnansky R. Stress increases brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid in the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*. 1995; 136: 3743-50.

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Departamento da Aterosclerose. Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. [on line]. 2013 [acesso em 24 de setembro de 2013]. Disponível em: www.cardiol.br

Song X-Y, Li F, Zhang F, Zhong J, Zhou X-F. Peripherally-derived BDNF promotes regeneration of ascending sensory neurons after spinal cord injury. [on line]. 2013 [acesso em 24 de junho de 2013]. Disponível em: www.plosone.org

Sorayya K, Kayoto U, Shigeru Y, Yutaka N. High-doses dietary supplementation of vitamin A induces brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor production in mice simultaneous deficiency of vitamin A and zinc. *Nutr Neurosci.* 2008; 11; 228-34.

Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hiton HJ, Flynn J, Sackeim H, van Heertun R. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cer Cortex.* 2005; 4: 394-402.

Stryer, L. *Bioquímica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Swardfarger W, Herrmann N, McIntyre RS, Cha DS, Lanctôt KL. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav.* 2013; 5: 911-29.

Takebayashi N, Maeshima H, Baba H, Nakano Y, Satomura E, Kita Y, Mamekawa Y, Nomoto H, Suzuki T, Arai H. Duration of last depressive episode may influence serum BDNF levels in remitted patients with major depression. *Depress Anxiety.* 2012; 29: 775-9.

Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett.* 2008; 1: 62-5.

Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal and aging Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2008; 59: 201-20.

Terracciano A, Martin B, Ansari D, Tanaka T, Ferrucci L, Maudsley S, Mattson MP, Costa Jr PT. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits. *Genes, Brain Behav.* 2010; 9: 512-51.

Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull.* 2007; 73: 143-9.

Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2008; 431:62-5.

Vepsalainen S, Castren E, Helisalmi S, Livonem S, Mannermaa A, Lehtovirta M, Hanninen T, Soininen H, Hiltunen M. Genetic analysis of BDNf and trkB gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2005; 92: 423-8.

Veras RP, Caldas CP, Dantas SB, Sancho LG, Siscú B, da Mota LB, Cardinale C. Avaliação dos gastos com o cuidado do idoso com demência. *Rev Psiq Clín*, 2007; 5-12.

Voet, D, Voet J G. *Bioquímica*. 3^oed . Porto Alegre : Artmed; 2006.

Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M. Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2008; 2: 671-82.

Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurology*. 2005; 5: 23.

Wenstrup D, Ehman WD, Markesbery WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. *Brain Res*. 1990; 553: 125-31.

Widmer J, Mouthon D, Raffin Y, Chollet D, Hilleret H, Malafosse A, Bovier P. Weak association between blood sodium, potassium and calcium and intensify of symptoms in major depressed patients. *Neuropsychobiology*. 1997; 36: 164-71.

Wolfart M, Albuquerque G, Barros E, Stefani SD. Valores de referência de exames laboratoriais – Apêndice IV. In: Stefani S D e Barros E. *Clínica Médica – Consulta Rápida*. 2^oed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013; 1: 11-3.

Woolley JD, Strobl EV, Shelly WB, Karydas AM, Robin Ketelle RN, Wolkowitz OM, Miller BL, Rankin KP. BDNF serum concentrations show no relationship with diagnostic group or medication status in neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012; (7): 815-21.

Yamada H, Yoshimura C, Nakajima T, Nagata T. Recovery of low plasma BDNF over the course of treatment among patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Res*. 2012; 198: 448-51.

Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Sugawara N, Ishioka M, Kaneko S. Association between plasma brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in healthy Japanese subjects. *Psychiatry Res*. No prelo. 2013.

Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF- α , and IL-1 β in dementia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256: 402-406.

Yoshida T, Ishikawa M, Iyo M, Hashimoto K. Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *The Open Clinical Chemistry Journal*. 2012; 5: 7-12.

Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Maria RP. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*. 2006; 91: 83-6.

Ziegenhorn AA, Schulte HO, Danker H, Malbranc H, Hartung HD, Anders D, Lang U E, Stheinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. Serum nerotrophins – A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 1436-45.

Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59: 119-32.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido por Kleber Francisco Meneghel Vargas.

Porque o estudo está sendo feito?

A finalidade deste estudo é avaliar a relação entre os níveis de alguns elementos e substâncias (elementos-traços e BDNF-fator neurotrófico derivado do cérebro) presentes no organismo de pessoas com quadros de demência e se essas substâncias estariam em quantidades diferentes das encontradas em pessoas sem essas doenças.

Quem participará deste estudo? Quais são os meus requisitos?

Poderão participar deste estudo pessoas que tenham critérios diagnósticos para demência e voluntários saudáveis.

Quem não pode ou não deve participar deste estudo?

Pessoas que possuam problemas de saúde como dependência química de substâncias, depressão, e outras doenças crônicas ou agudas que não sejam demência. Menores de idade e pessoas que não atendam a critérios técnicos estipulados pelo pesquisador.

O que serei solicitado a fazer?

Você será submetido a exames de sangue, por pelo menos duas vezes. Você será entrevistado sobre doenças psiquiátricas e será avaliada a sua memória. A entrevista não será gravada ou filmada, mas o que você disser será escrito para posterior estudo. Você será requisitado para a coleta de sangue. Você será avaliado quanto a sua capacidade de memória.

O que se sabe sobre este assunto?

O que se sabe é que alguns trabalhos mostram que indivíduos com alguns transtornos psiquiátricos possuem alteração dos níveis de elementos traços e BDNF.

Quanto tempo estarei no estudo?

Você participará deste estudo durante o período de, pelo menos, trinta dias.

Quantas outras pessoas estarão participando deste estudo?

Um grupo de aproximadamente 60 pessoas serão estudadas /avaliadas /entrevistadas.

Que prejuízos (ou eventos adversos) podem acontecer comigo se eu participar deste estudo?

Você poderá experimentar constrangimento ao responder algumas perguntas. Você poderá sentir dor no local da picada da agulha. Você será solicitado a se apresentar 2 vezes por mês em local previamente marcado, no horário de expediente para avaliação e coleta de sangue.

Se eu tiver algum prejuízo (ou evento adverso), quem pagará pelo médico e a conta do hospital?

Se você se ferir ou ficar doente por efeito direto do procedimento realizado você terá as suas despesas médicas pagas por conta do patrocinador do experimento.

Que benefício eu posso esperar?

Você não terá benefícios diretos ao participar do estudo, apesar de ser atendido por especialista que irá diagnosticar ou excluir diagnósticos de transtornos psiquiátricos e o encaminhará ou o acompanhará em tratamento para esses transtornos, se esse for o caso.

Quem poderá ver os meus registros / respostas e saber que eu estou participando do estudo?

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) e a equipe do estudo. O Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Eu serei informado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa?

Sim, você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

Quem devo chamar se tiver qualquer dúvida ou algum problema?

Para perguntas ou problemas referente ao estudo ligue para Kleber Francisco Meneghel Vargas, fone: 8128-4041 e 3383-3552. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone 7873093 - Ramal 2299.

Eu posso recusar a participar ou pedir para sair do estudo?

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, você pode receber o (procedimento / tratamento) padrão para a sua condição. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinatura do Voluntário _____ data: __/__/20__.

Telefone para contato: _____

Assinatura do pesquisador (Kleber Francisco Meneghel Vargas)

_____ data: __/__/20__.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa / CEP / UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1525 do Pesquisador Kleber Francisco Meneghel Vargas intitulado "Nível de elementos traços e BDNF em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo e demência", o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados em reunião ordinária no dia 29 de outubro de 2009, e o seu título emendado para "Avaliação de parâmetros bioquímicos gerais, perfil lipídico, eletrólitos, elementos traço e BDNF em pacientes com demência", em reunião ordinária do dia 24 de setembro de 2013, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Edilson dos Reis

Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 8 de outubro de 2013.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@arpp.ufms.br
 fone 0XX67 345-7187

ANEXO B – Mini-Exame do Estado Mental – MEEM
(Folstein, Folstein & McHugh, 1975 – tradução de Bertolucci *et al*, 1994)

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)

