

PATRÍCIA ÉRIKA DE MELO MARINHO

**SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E NÍVEIS DE TNF α E IL-2 EM IDOSOS
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadores: Profa. Dra. Arméle Dornelas de Andrade e Prof. Dr. Ricardo Oliveira Guerra

Natal

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
(PPGCSa)

Coordenadora do PPGCSa: Profa. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão

Marinho, Patrícia Érika de Melo
Sintomatologia depressiva e níveis de TNF α e IL-2 em
idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica / Patrícia
Érika de Melo Marinho. – Natal : O Autor, 2009.
xv, 138 folhas ; il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande
do Norte. CCS. Ciências da Saúde, 2009.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Sintomas depressivos em idosos. I. Título.

616.895.4
616.852 6

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2009-157

PATRÍCIA ÉRIKA DE MELO MARINHO

**SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E NÍVEIS DE TNF α E IL-2 EM IDOSOS
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Presidente da Banca: Profa. Dra. Arméle de Fátima Dornelas de Andrade

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Arméle Dornelas de Andrade (UFPE)

Prof. Dr. Ricardo Oliveira Guerra (UFRN)

Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro (UFPE)

Profa. Dra. Maria do Socorro Brasileiro Santos (UFPE)

Prof. Dr. João Carlos Alchieri (UFRN)

*“Que eu me torne em todos os momentos, agora
e sempre,
um protetor para os desprotegidos,
um guia para os que perderam o rumo,
um navio para os que tem oceanos a cruzar,
uma ponte para os que tem rios a atravessar,
um santuário para os que estão em perigo,
uma lâmpada para os que não tem luz,
um refúgio para os que tem abrigo
e um servidor para todos os necessitados.”*

Dalai Lama

DEDICATÓRIA

Dedico esse estudo aos meus pais, Austerliano e Luzinete, fontes de amor incondicional, zelo, dedicação, estímulo e presença em minha vida.

A Manoel, pelo amor e companheirismo sem igual ao longo desses anos e aos nossos filhos maravilhosos, Tarcísio e Henrique, verdadeiros presentes de Deus em minha vida, amo-os profundamente.

A minha avó materna, Maria de Lourdes que, apesar da ausência de tantos anos, deixou em mim exemplos de amor, bondade e compaixão singulares, meu amor eterno.

Aos idosos das instituições de longa permanência, da comunidade e aos pacientes portadores de DPOC, sem os quais esse estudo não teria se concretizado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, presença marcante em minha vida, fonte de inesgotável amor, inspiração e sabedoria, por mais essa realização.

A minha família, em especial a Manoel e aos nossos filhos Tarcísio e Henrique, por suportarem minha ausência pelas repetidas viagens a Natal, pela capacidade de compreensão e espera amorosa. A vocês, meu amor incondicional.

Aos meus pais, sempre presentes com palavras de estímulo, encorajamento e amor, especialmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus orientadores do coração, professora Dra. Arméle Dornelas de Andrade (UFPE) e professor Dr. Ricardo Oliveira Guerra (UFRN), presenças marcantes ao longo desse processo de aprendizagem e crescimento conjunto, minha gratidão, carinho e respeito.

A todos os que fazem o Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte pelo apoio durante a realização desse curso.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento desse projeto de pesquisa.

A Pró-reitoria para assuntos de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal de Pernambuco (Propesq/UFPE) pelo apoio recebido na aquisição de parte dos kits para avaliação das citocinas.

Ao Laboratório de Microbiologia do LIKA/UFPE, especialmente a professora Dra. Célia Maria Barbosa Castro, a Dra. Maiara Severo e as

acadêmicas Thaciana Barreto da Costa e Alice de Andrade Bezerra, pelo apoio na realização das dosagens das citocinas.

Ao Laboratório de Análises Paulo Loureiro, especialmente a Dra. Paula Loureiro pela permissão para a realização das dosagens do cortisol sérico e a Dra. Giselle Rabelo, pela execução das dosagens, minha gratidão.

Aos profissionais dos hospitais dos Servidores do Estado (HSE), Barão de Lucena, Geral Otávio de Freitas (HGOF), das Clínicas (HC) e Universitário Osvaldo Cruz (HUOC) pelo encaminhamento dos pacientes portadores de DPOC.

A professora Dra. Maria Cristina Falcão Raposo, do Departamento de Estatística da UFPE, pelo acompanhamento e apoio na realização da análise dos dados dessa pesquisa, meus agradecimentos pelo desprendimento e atenção.

Ao Prof. Michael Germain, pela tradução dos artigos, solicitude e presteza com que sempre se empenhou em realizar o seu trabalho, meus sinceros e profundos agradecimentos.

A direção das instituições de longa permanência que viabilizaram a avaliação de seus residentes em suas dependências.

Aos voluntários dessa pesquisa, portadores de DPOC, idosos institucionalizados e da comunidade, que gentil e desinteressadamente colaboraram com o estudo e sem o qual não teria sido possível a sua realização, meu carinho e gratidão.

Aos alunos da graduação em Fisioterapia da UFPE, especialmente Keyla Melo, Amanda Dias, Emanuelle Bezerra, Júlia Freitas, Diógenes Magalhães, Ivson Bezerra, Deniele Lós, Jéferson Cruz e Renata Souza, que

me acompanharam ao longo desses anos na avaliação dos voluntários dessa pesquisa e sem os quais, nada do que foi realizado teria sido executado em tempo hábil, meu carinho e profundo agradecimento.

Ao Departamento de Fisioterapia da UFPE pelo apoio para a realização desse estudo, meus agradecimentos.

A todos os meus amigos, próximos e distantes, por depositarem em mim toda confiança e afeto, próprios e dignos de uma amizade verdadeira, minha gratidão, respeito e carinho.

A todos aqueles que direta e indiretamente colaboraram para a concretização e realização desse estudo, meus sinceros e profundos agradecimentos.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Listas	x
Resumo	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Hipótese	8
1.2. Objetivo	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. Envelhecimento do sistema imune, citocinas e inflamação	10
2.2. Estresse, ativação imune, inflamação e depressão	12
2.3. A desordem depressiva	15
2.4. Interações entre o sistema nervoso central e autônomo, citocinas e depressão	17
3. ANEXAÇÃO DOS ARTIGOS	27
Artigo 1	28
Artigo 2	54
Artigo 3	78
4. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES	107
5. ANEXOS	113
6. APÊNDICES	120
7. REFERÊNCIAS	125
8. ABSTRACT	138

LISTAS

Lista de figuras

Figura 1. Ativação da resposta inflamatória induzida pelo estresse.

Figura 2. Interação entre os processos inflamatórios e imunes na depressão.

ARTIGO 2

Figura 1. Distância percorrida realizada sem estímulo entre os DPOC sem sintomas depressivos.

Figura 2. Distância percorrida realizada sem estímulo entre os DPOC com sintomas depressivos.

Figura 3. Distância percorrida realizada com estímulo entre os DPOC sem sintomas depressivos.

Figura 4. Distância percorrida realizada com estímulo entre os DPOC com sintomas depressivos.

ARTIGO 3

Figura 1. Anos de fumo entre DPOC e idosos com sintomas depressivos.

Figura 2. Maços de cigarro-ano entre DPOC e idosos com sintomas depressivos.

Lista de Tabelas

ARTIGO 1

Tabela 1: Características quanto ao sexo, idade, estado civil, renda e escolaridade dos grupos de idosos residentes na comunidade e nas ILPs.

Tabela 2: Resultados dos questionários Miniexame do estado mental (MMSE), Escala de depressão em geriatria (GDS-15), Atividades de vida diária (Índice de Katz) e das quantidades de comorbidades e medicamentos dos grupos residentes na comunidade e nas ILPs.

Tabela 3. Frequência das doenças entre idosos da comunidade e residentes nas ILPs e relação bi-variada entre a presença de sintomas depressivos (GDS-15) e as doenças apresentadas.

Tabela 4. Regressão linear logística dos idosos da comunidade e residente nas ILPs quanto a presença de sintomas depressivos (GDS-15) e demais variáveis sócio-demográficas, clínico-funcional e cognitiva e doenças clínicas apresentadas.

ARTIGO 2

Tabela 1. Características dos pacientes DPOC sem e com sintomas depressivos.

ARTIGO 3

Tabela 1. Característica dos idosos do estudo (DPOC e comunidade), Recife, Brasil.

Tabela 2. Características dos idosos (DPOC e comunidade) quanto a composição corporal, parâmetros respiratórios, cortisol, TNF- α e IL-2 na presença/ausência de sintomas depressivos, Recife, Brasil.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACh - Acetilcolina

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

ATS – American Thoracic Society

ATS/ERS - American Thoracic Society/European Respiratory Society

AVD – Atividade de vida diária

BIA – Analisador de bioimpedância elétrica

CD4⁺ - Células T helper CD4⁺

CD8⁺ - Células T helper CD8⁺

CEP/CCS/UFPE – Comitê de Ética em Pesquisa/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco

C3 e C4 – Complemento

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CRH – Hormônio liberador da corticotropina

CVF – Capacidade vital forçada

DA – Dopamina

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais IV

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra-acético

FC – Frequência Cardíaca

FFMI – Índice de Massa Magra

FFM – Massa Magra

FMI – Índice de Massa Gorda

FM – Massa Gorda

FR – Frequência Respiratória

GDS-15 – Escala de Depressão em Geriatria versão 15 ítems

GM-CSF – Fator Estimulador de Colônia Granulócito Macrófago

HHA – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

5-HT – Serotonina

IDO – Indoleamina 2,3-dioxigenase

IFN- γ – Interferon gama

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-3 – Interleucina 3

IL-4 – Interleucina 4

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

IL-13 – Interleucina 13

IL-18 – Interleucina 18

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-1ra – Receptor antagonista da interleucina 1

IL-6r – Receptor da interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

Kg - Quilograma

LPS – Lipopolissacarídeo

m² – Metro quadrado

MMSE – Mini Exame do Estado Mental

NA - Noradrenalina

NFκ-B – Fator Nuclear kappa B

NK – Célula natural killer

OVLT – Organum Vasculosum da Laminae Terminalis

PA – Pressão Arterial

PCR – Proteína C reativa

SatO₂% - Saturação periférica de oxigênio

sIL-2r – Receptor de superfície da IL-2

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

TC6min – Teste de caminhada de seis minutos

TGF-β – Fator Transformador de Crescimento beta

Th1 – Células T helper 1

Th2 – Células T helper 2

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TNF- β - Fator de Necrose Tumoral beta

UnATI – Universidade Aberta da Terceira Idade

VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF – Relação Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo /

Capacidade Vital Forçada

VP - Vasopressiva

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de sintomas depressivos entre idosos e pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e suas relações com os níveis de TNF- α e IL-2 e o hormônio cortisol, comorbidades, consumo de medicamentos, composição corporal e desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6min). **Metodologia:** Foram avaliados idosos e pacientes com DPOC quanto a presença de sintomas depressivos (GDS-15), cognição (MMSE), atividades de vida diária (AVD), composição corporal (Bioimpedância Elétrica), TC6min, cortisol sérico (Eletroquimioluminescência), TNF- α e IL-2 plasmático (Elisa). **Resultados:** Artigo 1. Os idosos das instituições de longa permanência (ILP) apresentaram mais sintomas depressivos, dependência e maior consumo de medicamentos enquanto os da comunidade apresentaram mais comorbidades. Na análise multivariada, pertencer ao sexo masculino, não ter companheiro e ter baixa escolaridade se apresentaram como fatores de risco para a sintomatologia depressiva. Artigo 2. Os sintomas depressivos ocorreram em 22,5% dos pacientes com DPOC do sexo masculino. A depleção muscular ocorreu a partir do nível leve de obstrução entre aqueles sem sintomas e moderado entre aqueles com depressão. A distância percorrida ficou abaixo do previsto e o tempo de caminhada com encorajamento foi maior no grupo sem sintomas. Artigo 3. A prevalência de sintomas depressivos foi maior no grupo dos pacientes DPOC. O número de comorbidades foi maior entre aqueles com sintomas depressivos. Não foram encontradas diferenças quanto aos níveis de TNF- α , IL-2, cortisol, número de anos de fumo e maços-ano entre os grupos. O grupo DPOC apresentou maior frequência de depleção nutricional em relação aos idosos. **Conclusão:** Os sintomas depressivos foram mais prevalentes entre idosos das ILP e com DPOC, e esses não foram acompanhados de tratamento com antidepressivos. Não foram observadas diferenças entre os níveis de TNF- α , IL-2 e cortisol entre idosos da comunidade e com DPOC.

Palavras-chave: Sintomas depressivos; Idosos; DPOC; Citocinas pró-inflamatórias.

1. INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento da população mundial já é uma realidade para países europeus, China, Japão e América do Norte ¹. No Brasil, a população vem envelhecendo de forma relativamente rápida desde o início da década de 60, quando as taxas de fecundidade e mortalidade começaram a alterar-se, levando ao estreitamento progressivo da base da pirâmide populacional ^{1,2}.

As transformações oriundas da transição na estrutura etária brasileira resultarão na substituição de grupos etários mais jovens pelo de idosos, representando impacto sobre o número absoluto desses últimos, especialmente a partir de 2050. As projeções foram de que o número de idosos continuará crescendo, devido a redução nas taxas de fecundidade e evolução dos períodos de alta fecundidade para o grupo de 65 ou mais anos ^{2,3}.

Dessa forma, o envelhecimento constitui um aspecto da realidade brasileira a ser considerado, especialmente pela necessidade de se pensar a saúde e a previdência social ². No que diz respeito às questões relacionadas a saúde, devemos ter em mente que o envelhecimento é um processo caracterizado por transformações que envolvem as dimensões física, comportamental, cognitiva e social, com perda da função reprodutiva e declínio da função motora que acompanham o avançar da idade ⁴, sendo muitas vezes associado a um crescente número de doenças crônico-degenerativas, seguida da utilização dos serviços de saúde e de medicamentos ^{1,3}.

Entre as alterações decorrentes do envelhecimento, a imunosenescência constitui um aspecto importante das transformações sofridas pelo idoso e representam um *continuum* de mudanças patológicas relacionadas à idade ^{5,6}, podendo apresentar um processo de remodelamento em que algumas de suas várias funções são reduzidas, aumentadas ou mesmo inalteradas ⁷.

O envelhecimento do sistema imune resulta em estados de saúde subclínicos que levam a inflamação crônica e elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias ^{5,7-10}, embora não se saiba ao certo o que estaria determinando essa condição, uma vez que fatores como a diminuída produção de hormônios sexuais, o fumo, as desordens subclínicas, a inatividade física, o tecido gorduroso ou um defeito na resolução de processos infecciosos podem estar contribuindo para a elevação na produção de citocinas ⁵.

As repercussões desse estado pró-inflamatório crônico nos idosos é preocupante, pois a presença de citocinas (por exemplo, IL-6, IL1- β , TNF- α) tem sido responsáveis por depressão, declínio cognitivo, sarcopenia, fragilidade, doenças crônicas, aterosclerose e risco de mortalidade ^{5,8,11}.

No que diz respeito às desordens afetivas, no qual a depressão se encontra, estudos têm descrito associação entre essa e as citocinas ^{10,12-18}. Embora existam estudos apontando diferentes citocinas presentes na depressão ¹⁹⁻²³, é de conhecimento que a concomitância dessa condição entre idosos pode estar contribuindo para o desenvolvimento ou manutenção de comorbidades entre eles ^{19,20}.

A depressão tem sido descrita com uma prevalência que varia em torno de 2,3 a 25% entre idosos, enquanto a depressão sublimiar conhecida como sintomatologia depressiva tem se apresentado com uma variabilidade maior, podendo chegar a 50%, dependendo do instrumento utilizado para avaliação dos sintomas depressivos nessa faixa etária ²⁴⁻²⁷. Entre os idosos institucionalizados, esses valores podem ser maiores e estar relacionados a maior número de comorbidades e incapacidade física e funcional ^{25,26,28,29}.

A sintomatologia depressiva não se enquadra nos critérios de depressão maior proposta pelo DSM-IV, no entanto, as formas menores e não-maiores de depressão são mais prevalentes que a depressão maior entre idosos ^{25,26} e chama atenção não apenas pelo impacto causado no curso e mortalidade associada a outras doenças ³⁰, mas pelo subdiagnóstico e subtratamento, especialmente no idoso ^{26,30,31}.

A concomitância com doenças crônicas, incapacidades e déficit cognitivo nessa faixa etária e associadas a depressão ^{16,27,32,33} pode estar contribuindo para a dificuldade de seu reconhecimento, quer pela sobreposição dos sintomas somáticos da depressão sobre os afetivos ³³ quer pelos sintomas somáticos da depressão se confundirem com aqueles de doenças somáticas, dificultando o reconhecimento pelos profissionais de saúde ou ainda pelo próprio idoso que acredita se tratar das modificações próprias do envelhecimento ²⁶.

Alguns estudos têm relatado a ocorrência de depressão e sintomas depressivos em pacientes com outras doenças, especialmente as crônicas ^{27,30,34}

³⁶, no qual destacamos a doença pulmonar obstrutiva crônica ³⁷⁻³⁹, e a associação de depressão com a presença de citocinas pró-inflamatórias ^{16,20,23,26,41-45}.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma desordem respiratória caracterizada por progressiva obstrução das vias aéreas e hiperinsulflação pulmonar, inflamação sistêmica e elevada frequência de exacerbações, e que cursa com múltiplas comorbidades e efeitos sistêmicos ³⁹. Embora vários estudos tenham relatado sobre a concomitância de sintomas depressivos na DPOC ^{38,40,46-48}, não encontramos relatos na literatura que investigassem a presença de citocinas pró-inflamatórias nos pacientes com DPOC deprimidos. Da mesma forma, não se tem determinado as causas exatas desses sintomas, embora algumas variáveis estejam implicadas nesse processo, como por exemplo, a incapacidade física, a oxigenoterapia a longo prazo, baixo índice de massa corporal (IMC), dispnéia intensa, presença de comorbidades, morar sozinho, ser fumante, baixo nível sócio-econômico, entre outros ^{38,40}.

A prevalência de sintomas depressivos entre os DPOC varia entre 10 a 50% ^{38,49,50}, porém estima-se que a depressão sublimiar nesses pacientes seja maior, e que cerca de um quarto deles não tem reconhecido e tratado a depressão subclínica ³⁸, o que resulta em não adesão ao tratamento, aumento na frequência de internamentos hospitalares e consultas médicas, além de contribuir para a baixa qualidade de vida e elevada mortalidade ^{38,48,51-56}.

A presença de citocinas pró-inflamatórias e de outros marcadores são achados comuns presentes no envelhecimento, na depressão e na DPOC.

Possivelmente essa situação pró-inflamatória esteja contribuindo para o desenvolvimento de sintomas depressivos em idosos e pacientes com DPOC, notadamente nesses últimos, uma vez a DPOC se caracteriza por processo inflamatório crônico.

A compreensão acerca das transformações imunes próprias do envelhecimento e da depressão pode não apenas esclarecer as bases fisiopatológicas dessa última, mas também proporcionar uma visão mais integrada entre os sistemas neuroendócrino e imune e as repercussões de suas alterações para a saúde do idoso. Em se tratando de idosos e de pacientes com DPOC, a presença de sintomas depressivos pode comprometer não apenas a qualidade de vida, mas a aderência aos programas de tratamento necessários para essa doença assim como aumento na frequência de consultas e maior probabilidade de internamentos^{36,55}.

Na Fisioterapia Respiratória, onde o Programa de Reabilitação Pulmonar constitui o principal tratamento para o desenvolvimento do condicionamento físico e alívio dos sintomas respiratórios, temos observado que a adesão ao programa exige envolvimento e participação ativa do paciente com DPOC, e a depressão contribui desfavoravelmente nesse processo.

Como a sintomatologia depressiva pode passar despercebida pelos profissionais de saúde, por cursar mais com sintomas somáticos que afetivos nos idosos, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem beneficiar muitos daqueles que apresentam múltiplas comorbidades, proporcionando alívio dos

sintomas somáticos e neurovegetativos da depressão, assim como pode também minimizar os danos decorrentes de patologias crônicas a ela relacionadas.

1.1. Hipótese

Os pacientes com DPOC apresentam maior prevalência de sintomas depressivos em relação aos idosos da mesma faixa etária e esses sintomas podem ser acompanhados de maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias.

1.2 Objetivo

Avaliar a magnitude de associação entre os níveis de citocinas IL-2 e TNF- α e a frequência de sintomatologia depressiva em indivíduos idosos e com DPOC.

1.3 Objetivos Específicos

- Mensurar os níveis séricos de interleucinas IL-2 e TNF- α em idosos e portadores de DPOC;
- Avaliar a frequência de sintomatologia depressiva através da aplicação da Escala de Depressão em Geriatria versão reduzida de 15 itens (GDS-15) nos indivíduos idosos e portadores de DPOC;
- Aferir os parâmetros espirométricos (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e saturação periférica de oxigênio (SatO₂%) dos indivíduos idosos e portadores de DPOC;
- Avaliar a capacidade funcional através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) dos indivíduos idosos e nos pacientes portadores de DPOC;
- Avaliar a composição corporal através da bioimpedância nos indivíduos idosos e portadores de DPOC;
- Correlacionar os parâmetros de composição corporal e a frequência de sintomatologia depressiva entre os indivíduos idosos e portadores de DPOC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Envelhecimento do sistema imune, citocinas e inflamação*

As transformações porque passam os idosos envolvem a imunidade inata e a adaptativa. Na imunidade inata tem-se observado elevada atividade das células natural killer (NK), refletindo preservação da atividade citotóxica, assim como liberação de citocinas, hormônios, aminas e radicais livres pelos monócitos e macrófagos frente a uma variedade de antígenos, desenvolvendo estado pró-inflamatório crônico nessa faixa etária; quanto às células dendríticas, responsáveis pelo início da resposta imune adaptativa, essas parecem funcionalmente preservadas quanto a capacidade de apresentação dos antígenos, no entanto, as subpopulações mielóide e linfóide parecem numericamente reduzidas nos idosos⁷.

Na imunidade adaptativa, as transformações por que passa o sistema imune durante o processo do envelhecimento se caracterizam pela redução da inervação beta adrenérgica dos tecidos linfóides, resultante da involução tímica e reduzido número de linfócitos circulantes. Essa involução dos órgãos linfóides se reflete em uma progressiva redução de células T helper (Th) (CD4+), T citotóxicas (CD8+) e células B (com diminuição na produção de anticorpos, quantitativa e qualitativamente), e aumento de células T ativadas e células com fenótipo NK. Tem-se observado também, diminuição das células T virgens (naïve) e expansão das células T de memória, principalmente dentro dos linfócitos CD8+ e atividade citotóxica, sugerindo ativação do sistema imune com o envelhecimento^{7,57}.

A ativação das células Th zero se reflete nos fenótipos Th1/Th2, que representam duas formas polarizadas de células T CD4+, sendo essa classificação baseada no modelo de produção de citocinas. As citocinas são polipeptídeos produzidos por monócitos, macrófagos e células ativadas que tem um importante papel na defesa do hospedeiro e regulam a resposta imune através da informação ao cérebro e ao sistema neuroendócrino sobre as atividades relacionadas a ele ^{16,17,23}. São moléculas pleiotrópicas, que atuam em uma variedade de diferentes células-alvo, e operam dentro de uma complexa rede atuando sinérgica e antagonisticamente, influenciando a produção de outras citocinas de outras células ¹⁸. As citocinas podem ser liberadas periférica (local da inflamação) e centralmente (SNC) e a sua síntese e liberação envolvem uma complexa rede em cascata, onde podem atuar de forma autócrina, parácrina e endócrina na síntese e liberação de outras citocinas, que atuam sinergicamente para a promoção da inflamação e/ou da resolução da mesma ⁵⁸.

A resposta Th1 se caracteriza pela produção de citocinas como interferon gama (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2), IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral beta (TNF- β) enquanto a resposta Th2 secreta principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento beta (TGF- β). Em comum, Th1 e Th2 produzem TNF- α , IL-3, IL-10 e fator estimulador de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF). O sistema Th1 promove resposta imune mediada por células, enquanto o Th2 ajuda na maturação das células B e promove a imunidade humoral. Os sistemas Th1 e Th2 se antagonizam uma vez que o primeiro apresenta características pró-inflamatórias enquanto o segundo antiinflamatórias,

embora algumas citocinas apresentem ambas as características ⁴⁵. Dependendo da predominância de um sistema sobre o outro, predominará o tipo específico de resposta imune ^{44,45}. O desenvolvimento polarizado das células T ocorre tanto periféricamente quanto ao nível do sistema nervoso central (SNC), com provável participação de outras células, como astrócitos e micróglia ⁴⁴.

No envelhecimento, a diminuição da resposta Th1 das células T naíve reflete reduzida resposta proliferativa das células T aos novos antígenos, assim como diminuída liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-2) e a elevada afinidade dos receptores de IL-2. Com o envelhecimento, a resposta Th1 também pode incluir elevada liberação de IL-12, que inibe a resposta pelas células Th2 (mediada por anticorpos). Entretanto, a resposta Th2 das células T de memória aumenta a produção e secreção de IL-10, inibindo a produção de IL-12 e interferon gama (IFN- γ) e desse modo, suprimindo a resposta inflamatória celular. Nos idosos, a produção de citocinas Th2 é maior, sugerindo uma mudança da resposta Th1 para Th2, o que contribuiria para a reduzida imunidade celular nessa faixa etária ^{5,57}.

2.2 Estresse, ativação imune, inflamação e depressão

A produção de citocinas depende do estado de ativação imune. Diante de situações patológicas, como inflamação aguda ou crônica, dano tecidual e infecções o sistema imune é ativado de tal forma a produzir e liberar citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- α . No entanto, a ativação imune também pode ser realizada a partir de influências neuroendócrinas e autonômicas, onde o estresse

psicológico é parte importante no desencadear desse processo 12,16,18,45,57,59.

(Figura 1)

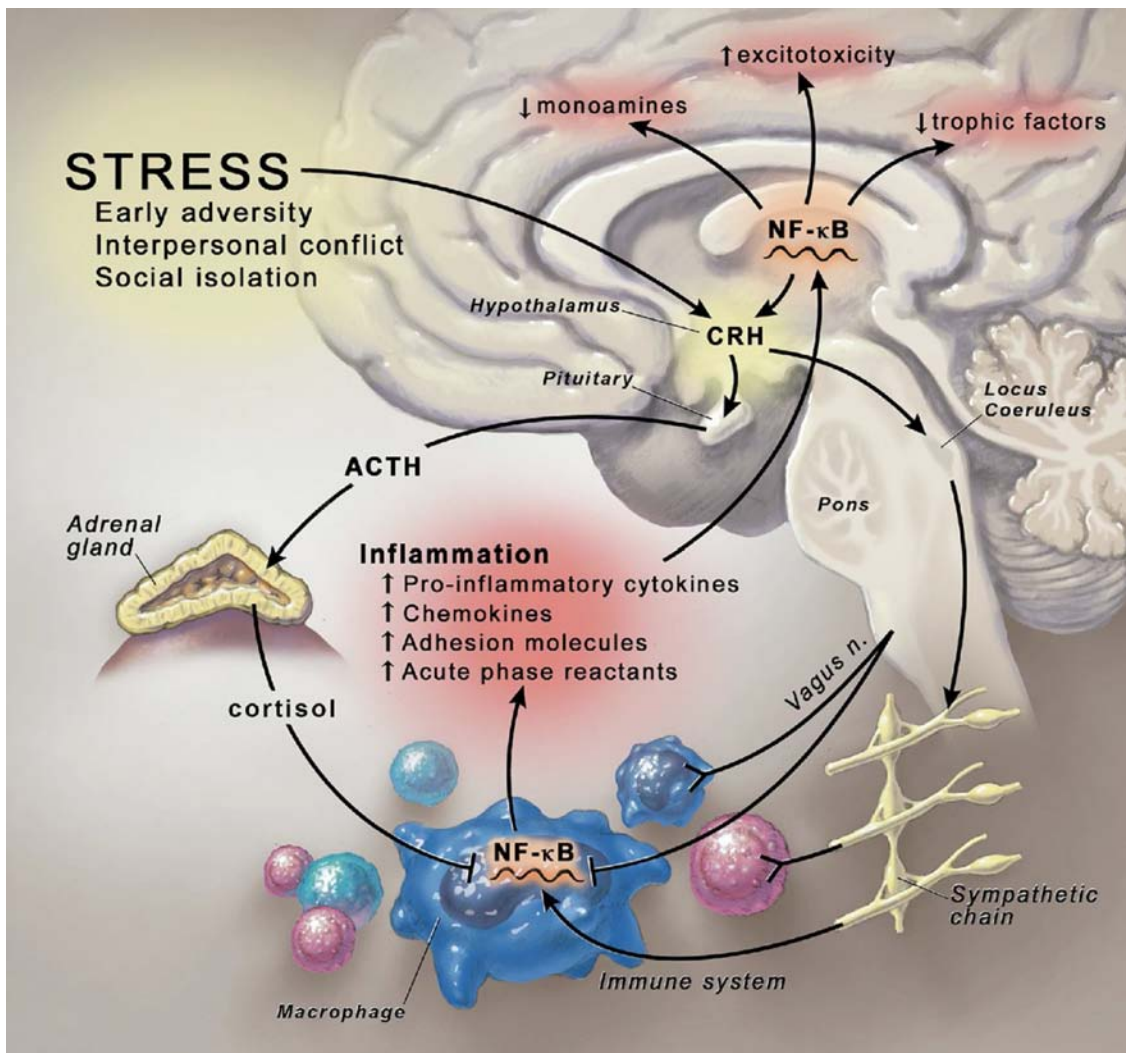


Figura 1. Ativação da resposta inflamatória induzida pelo estresse. O estresse psicológico ativa o circuito do SNC, incluindo CRH e o sistema nervoso simpático via Locus Coeruleus. As catecolaminas liberadas do nervo simpático sobre os receptores α e β adrenérgicos podem aumentar o ligante fator nuclear kappa B (NF- κ B) em células imunes (macrófagos), resultando em liberação de mediadores inflamatórios que promovem a inflamação. As citocinas pró-inflamatórias podem acessar o cérebro, induzir caminhos sinalizadores (incluindo NF- κ B) e contribuir para alteração no metabolismo das monoamines, aumentando a excitotoxicidade e diminuindo a produção de fatores tróficos. A ativação do CRH e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) libera cortisol, que ao longo das fibras eferentes do nervo vago inibem a ativação do NF- κ B e diminui a resposta inflamatória. O estresse crônico e a influência das citocinas sobre os receptores glicocorticóides com a ativação da inflamação, pode tornar menos sensível o efeito inibitório do cortisol e relativo equilíbrio entre as ações pró e antiinflamatórias do sistema nervoso simpático e parassimpático, respectivamente. Retirado de Miller et al, *Biological Psychiatry*, 2009;65:732-741.

O estresse está implicado não apenas no desenvolvimento das desordens afetivas (depressão), mas também na aceleração do envelhecimento do sistema imune, especialmente se o estresse é crônico ^{4,42,57,60}.

O estresse psicológico é um fator de risco para desenvolvimento da doença depressiva, podendo constituir uma ligação entre a depressão e a inflamação através da ativação de citocinas pró-inflamatórias e seus sinalizadores, tanto na periferia quanto ao nível central e diminuição de citocinas antiinflamatórias ^{12,15}. No idoso, situações de isolamento, conflitos, rejeição, discriminação, perdas de entes queridos assim como ter baixo nível sócio-econômico, doenças crônicas, incapacidades entre outros, podem estar precipitando o desenvolvimento de quadros depressivos com manifestações clínicas mais de ordem somática que afetiva, a depressão sem tristeza, dificultando ainda mais o seu reconhecimento ^{26,31,33,36}. (Figura 2)

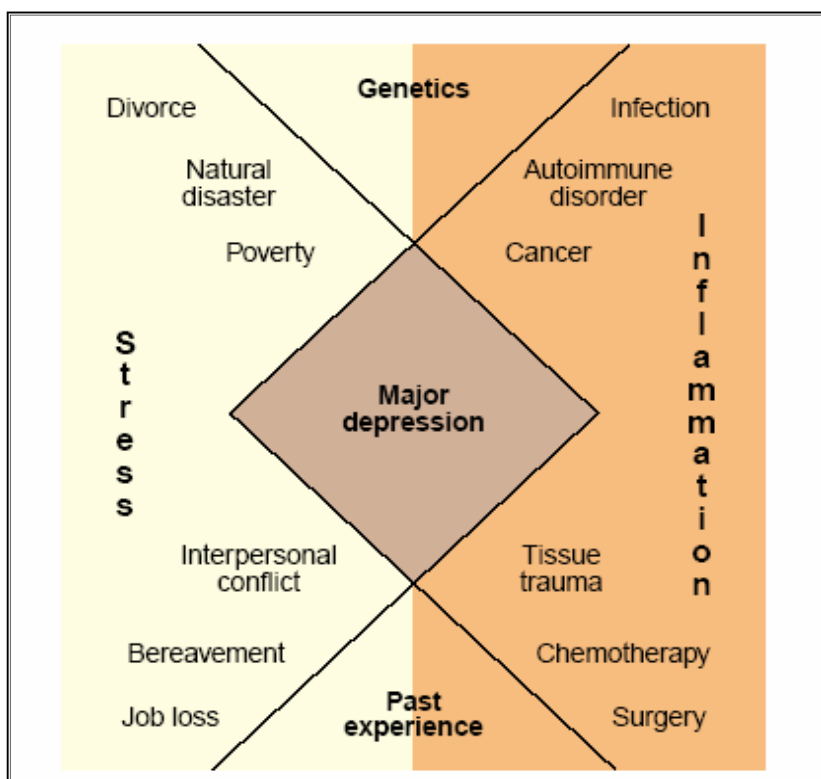


Figura 2. Interação entre o estresse e resposta imune aguda e crônica combinados com os fatores genéticos e experiências passadas promovem a depressão maior. Retirado de Raison et al, *Trends in Immunology*, 2006; 27(1):24-31.

2.3 A *Desordem Depressiva*

Os primeiros estudos sobre depressão e o envolvimento de citocinas decorreram da observação de mudanças comportamentais em experimentos animais após introdução de endotoxinas (lipopolissacarídeo – LPS) ou citocinas (IL1- β)^{17,18,42,43} e em humanos, a partir da administração de citocinas (IFN- α) para tratamento de hepatite B ou C e do câncer^{15,42,43}. Após a administração desta citocina, os pacientes passaram a apresentar sintomas neurovegetativos e distúrbios cognitivos, comportamento semelhante a depressão maior^{42,43}.

A depressão maior, de acordo com o DSM-IV, requer pelo menos um período de duas semanas de humor deprimido ou perda de interesse e prazer nas atividades associadas com pelo menos cinco sintomas adicionais que incluem sintomas psicológicos (sentimentos de menos valia ou culpa, perda de concentração ou hesitação, baixa auto-estima, pensamentos recorrentes ou idéias suicidas) e somáticos/neurovegetativos (mudanças de apetite ou de peso, sono alterado, fadiga/perda de energia, alterações psicomotoras)^{27,31}.

Embora a prevalência de depressão maior nos idosos seja relativamente menor que a presença de sintomas depressivos nessa faixa etária²⁵⁻²⁷, o reconhecimento desse último se torna mais difícil nos idosos, quer pela aproximação dos sintomas físicos da depressão com sintomas de outras doenças crônicas concomitantes^{26,30,31} quer pela predominância de queixas somáticas da depressão sobre as afetivas (humor triste) dificultarem o reconhecimento pelo próprio idoso³³. Além desses, um outro aspecto que merece ser mencionado diz

respeito ao despreparo dos profissionais de saúde, notadamente o médico, para o reconhecimento da depressão no idoso, uma vez sua atenção estar voltada mais especificamente para os aspectos físicos das queixas apresentadas nessa faixa etária. Essa situação de não reconhecimento e, conseqüentemente, o não tratamento dos sintomas depressivos, pode estar contribuindo para evolução de quadro depressivo maior ao longo dos anos ^{26,27}.

A presença de sintomas depressivos intensifica a percepção e os sintomas físicos de doenças associadas, que no idoso agrava ainda mais a sua capacidade funcional e disfunção cognitiva, conduzindo a maior utilização dos serviços de saúde (consultas e internamentos) e uso de medicamentos ³⁰, além de aumentar o risco de suicídio e morte ^{26,27,33}. Ao mesmo tempo, a baixa adesão ao tratamento entre os deprimidos portando doenças crônicas constitui uma realidade preocupante, uma vez que a melhora clínica desses pacientes depende de envolvimento ativo ³³ e o não tratamento implica em maiores danos funcionais, incapacidades e desordens cognitivas ³⁰.

A depressão é, portanto, uma doença complexa e heterogênea, com diferentes expressões clínicas (depressão maior, menor, bipolar, transtorno distímico, depressão sublimiar) e que envolvem muitas características neuroquímicas comuns, mas também diferenças distintas ^{17,42}. As manifestações afetivas e neurovegetativas da depressão podem se apresentar diferentemente entre os doentes, o que justificaria em parte suas diferentes formas de expressão ⁶¹. No entanto, no que diz respeito ao tratamento, estudos têm relatado certa

dissociação entre as manifestações de humor e os sintomas neurovegetativos da depressão, a partir da melhora do humor em relação as alterações neurovegetativas (especialmente fadiga e lentificação psicomotora) durante a terapia antidepressiva, sem encontrarem explicações para tal ^{42,43}. Só recentemente, estudos têm demonstrado o envolvimento de outras regiões cerebrais - gânglios basais - como alvo das citocinas para explicar o comportamento de lentificação psicomotora e de fadiga apresentados pela depressão. Foram observadas modificações da atividade neural na substância nigra, putamen e núcleo accumbens, responsáveis pelo estado motivacional e atividade locomotora, onde as citocinas poderiam estar inibindo a ativação motivacional ^{12,15,43}. O envolvimento dos gânglios basais pelas citocinas na depressão pode de certa forma, estar proporcionando a compreensão acerca da ausência de resposta a terapia antidepressiva quanto aos aspectos neurovegetativos da depressão, especialmente a fadiga e a lentificação psicomotora ^{12,61}.

2.4 Interações entre o sistema nervoso central e autônomo, citocinas e depressão

As características da ativação imune na depressão incluem aumento no número de linfócitos circulantes e células fagocíticas, elevadas concentrações de proteínas de fase aguda e de citocinas pró-inflamatórias, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e alterações de neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina), embora entre os diversos tipos de

depressão existam diferenças tanto do ponto de vista fisiopatológico quanto do perfil imunológico ^{16,42}.

Estudos têm descrito em detalhes os caminhos pelos quais as citocinas são liberadas tanto periférica quanto centralmente, assim como as repercussões advindas dessa ativação imune, no entanto, ainda não se sabe com certeza a função de algumas citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- α e INF- γ) produzidas diretamente no cérebro pelos astrócitos e micróglia. A produção dessas citocinas foi observada na região circunventricular e também no hipotálamo, hipocampo, cerebelo, gânglios basais e núcleos do tronco cerebral ¹⁶⁻¹⁸. Suspeita-se que essas citocinas contribuam para o desenvolvimento neuronal e plasticidade, sinaptogênese e reparo tecidual, ao mesmo tempo em que também são responsáveis por uma série de efeitos adversos sobre o mesmo ^{16,42}.

As relações entre o cérebro e o sistema imune ocorrem através de influências diretas simpáticas/parassimpáticas e da inervação sensorial/peptidérgica sobre os tecidos linfóides (timo, linfonodos, medula óssea, baço) e vasos sanguíneos via hipófise ^{10,58} e os efeitos neuroendócrinos das citocinas pró-inflamatórias estão relacionados a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). No entanto, não se sabe ainda se durante a depressão a ativação inflamatória via sistema nervoso central (SNC) se origina na periferia e/ou se o estresse ou outros processos induzem a resposta inflamatória diretamente dentro do cérebro ¹².

Como as citocinas são grandes polipeptídeos, dificilmente atravessariam a barreira hematoencefálica, o que faria supor a existência de vários caminhos pelos quais as mesmas chegariam ao SNC. Uma delas diz respeito a existência de regiões nas quais haveria falha nessa barreira (1), a exemplo da região OVLT (*organum vasculosum da laminae terminalis*) situada nos órgãos circumventriculares; uma outra possibilidade seria através do processo de transporte ativo (2), de menor relevância e em menor quantidade; outro meio seria através da ativação de células endoteliais e outras células (macrófagos perivasculares) que recobrem a vasculatura cerebral (3), o qual produziria citocinas e outros mediadores inflamatórios; e por último (4), através da ligação dos receptores de citocinas associados com fibras aferentes dos nervos periféricos (nervo vago), que enviariam sinais a regiões cerebrais, entre elas o núcleo do trato solitário e hipotálamo. Nesse sentido, a ativação pelo estresse psicossocial do ligante fator nuclear kapa B (NFκ-B), existente no citoplasma de macrófagos e células mononucleares periféricas, parece ser um mediador essencial na interface sangue-cérebro, comunicando sinais inflamatórios da periferia para o SNC ^{12,15,18}.

Adicionalmente a esses, várias condições também podem comprometer a integridade da barreira hematoencefálica permitindo a entrada de citocinas no cérebro, como estressores, traumas e certas condições patológicas (esclerose múltipla, isquemia cerebral e outras doenças neurodegenerativas) ^{16,17}.

Uma vez alcancem o cérebro, as citocinas interagem com os três domínios fisiopatológicos da depressão e esses incluem o metabolismo neurotransmissor, a função neuroendócrina e a plasticidade neural ¹².

A ativação do eixo HHA pelas citocinas resulta em alterações comportamentais, psicológicas e cognitivas da depressão. As emoções negativas, as experiências estressoras assim como o estresse físico (inflamação crônica, infecções, traumas e injúrias cerebrais, distúrbios neurológicos) podem estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez ativam o eixo HHA via estimulação do hormônio liberador da corticotropina (CRH), vasopressina (VP), e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) com conseqüente hipercortisolemia ^{15,16,59}.

A persistência do estresse sobre o eixo HHA precipita a hipertrofia adrenal devido a exposição da glândula adrenal a corticotropina e a atrofia tímica devido a elevação dos glicocorticóides. Elevados níveis de glicocorticóides levam a uma série de alterações que incluem a redução do volume hipocampal e o déficit cognitivo, especialmente nos idosos ^{4,42,62}. O estresse associado ao envelhecimento aumenta a vulnerabilidade do hipocampo devido aos níveis excessivos de glicocorticóides ⁴. Os glicocorticóides (cortisol) danificam os neurônios do hipocampo, diminuem a plasticidade neural, reduzem a neurogênese do giro dentado e prejudicam a memória ⁶².

O mecanismo regulador do eixo HHA se dá através de *feedback* negativo e a desregulação desse mecanismo está implicado na etiologia das desordens

depressivas. As citocinas parecem se opor ao *feedback* negativo do cortisol sobre o eixo, levando a sua desregulação via indução da resistência dos receptores dos glicocorticóides no hipotálamo e hipófise, diminuindo a sensibilidade dessas áreas as elevadas concentrações de cortisol ^{16,18}.

Os neurotransmissores acetilcolina (ACh), dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) também podem ser capazes de modular a secreção de CRH pelos neurônios hipotalâmicos e, conseqüentemente, aumentar a produção de ACTH pela hipófise, assim como o sistema nervoso autônomo (SNA) via inervação dos órgãos do sistema imune que forneceriam sinais para o núcleo do trato solitário localizado no tronco cerebral ¹⁶.

As citocinas podem induzir os sintomas depressivos pela diminuição da serotonina, via indução da síntese da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), o qual degrada o triptófano em kinurenina e ácido quinolínico. As citocinas podem ativar a IDO através de múltiplos caminhos sinalizadores inflamatórios, entre eles se encontra o NFκ-B. A indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) diminui a biodisponibilidade do triptófano para a síntese de serotonina e está presente nos macrófagos, monócitos, células endoteliais e células gliais cerebral sendo ativada a partir de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IFN-γ ^{12,14,16}. A kinurenina por sua vez é transformada em ácido kinurênico nos astrócitos e tem ação inibitória sobre a liberação de glutamato, podendo inibir a liberação de dopamina, enquanto o ácido quinolínico promove a liberação de glutamato através da ativação dos receptores N-metil-D-aspartase a qual é convertida na micróglia. O ácido quinolínico induz a produção de estresse oxidativo, o qual em combinação com o

glutamato liberado pode contribuir para a excitotoxicidade do SNC ^{12,16}. AIDO parece também estar envolvida na atenuação do *feedback* negativo do cortisol sobre o eixo HHA através de seus metabólitos (kinurenina e ácido quinolínico). Além disso, kinurenina e ácido quinolínico são substâncias neurotóxicas envolvidas em várias condições neurodegenerativas, como por exemplo, a Doença de Parkinson ¹⁶.

O sistema nervoso autônomo (SNA) também é capaz de modular a produção de citocinas via sua ação parassimpática sobre os órgãos do sistema imune.

Os principais estudos associando a produção de citocinas periféricas e suas ações ao nível do SNC vieram a partir de experimentos animais, onde a injeção de lipopolissacarídeos (LPS) na cavidade abdominal de ratos induziu resposta inflamatória local marcada pelo calor e dor, a qual requer processamento sensorial que ocorreria no cérebro.

A sensibilidade visceral é representada pelos ramos aferentes do nervo vago, contendo em seu terminal macrófagos e células dendríticas que possuem receptores de membrana produtoras de citocinas (IL-1 β) em resposta a injeção de LPS. A confirmação desse achado se deu a partir da vagotomia dos nervos aferentes vagais logo abaixo do diafragma nesses animais, que anularam os efeitos do comportamento adoecido (febre, diminuição do apetite, anorexia, perda de peso, fadiga, distúrbios do sono, retardo motor, reduzido interesse no meio ambiente social, dano cognitivo, anedonia e humor deprimido) sem, no entanto, comprometer a resposta inflamatória ao LPS ^{14,16}.

O comportamento adoecido foi não só descrito no curso de doenças infecciosas, mas também entre os pacientes submetidos a terapia com citocinas (alguns tipos de câncer e hepatite C), onde foi observado que cerca de um terço deles desenvolveram humor deprimido ¹⁴.

Talvez a vulnerabilidade, ou seja, a predisposição inata ou adquirida para desenvolvimento de uma dada patologia quando certos fatores estão presentes, possa explicar o desenvolvimento de sintomas depressivos em apenas parte dos pacientes submetidos ao tratamento com citocinas, mas ainda não se sabe se essa mesma vulnerabilidade ocorreria na depressão dentro do contexto psiquiátrico ^{14,43}.

Da mesma forma, a doença depressiva está presente entre indivíduos que apresentem outras doenças não-infecciosas, a exemplo das doenças crônicas inflamatórias (artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Alzheimer, esclerose múltipla) e outras doenças neurodegenerativas. A sintomatologia depressiva nesses casos, pode não ser apenas decorrente da dor, do sofrimento ou da incapacidade decorrente da doença de base, mas da ativação imune e da secreção de citocinas ¹⁶. Esse aspecto merece ser levado em consideração quando se trata de população idosa, onde a ocorrência de comorbidades é uma realidade ^{19,20,35,63,64}.

As pesquisas sobre depressão têm se voltado para a incapacidade dos deprimidos produzirem respostas neurais adaptativas apropriadas frente aos desafios ambientais ou estressores, e essas tem mostrado participação do sistema imune ^{14,42}. Embora não se tenha devido conhecimento sobre a relação de

causalidade entre depressão e neuroplasticidade, sabe-se que a submissão aos estressores pode danificar as ramificações neuronais, seu crescimento e sobrevivência, no entanto, nem todas as formas de depressão apresentam alterações de plasticidade ⁴².

Sob condições fisiológicas, citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α fornecem suporte trófico para neurônios, aumentando a neurogênese. No entanto, sob condições de excessiva ou prolongada estimulação, as citocinas podem promover uma sucessão de anormalidades que conduzem a depressão e a diminuição do suporte neurotrófico, diminuição da neurogênese, estresse oxidativo, indução de apoptose em células gliais e oligodendrócitos e desregulação das interações gliais e função cognitiva ¹². Embora muitos dos estudos tenham sido realizados em animais, onde a ativação do sistema imune é realizada através da administração periférica de LPS, foram observadas dano cognitivo, aumentada concentração de TNF- α e IL-1 hipocampal assim como reduzido volume do hipocampo ¹², o mesmo também tem sido observado em humanos ^{4,42}.

A depressão é uma doença heterogênea, cujos sintomas diferem marcadamente entre indivíduos (embora existam características comuns que estão presentes) e onde os diferentes subtipos podem envolver perfis de sintomas e substratos neuroquímicos, respondendo diferentemente a terapia anti-depressiva ⁴². É uma doença complexa, na medida em que vários fatores parecem interagir no seu desenvolvimento e isso diz respeito não apenas aos aspectos referentes a carga genética, ao polimorfismo de certos genes, ao pleiotropismo de algumas citocinas ^{13,65}, aos fatores socioeconômicos (renda, nível

educacional) ^{66,67}, aos fatores relacionados ao gênero ^{13,68-71} e fatores de risco (fumo, obesidade, consumo de álcool) ⁹, a presença de comorbidades ¹⁹ e as características individuais de personalidade ⁷², mas também as questões metodológicas (desenho do estudo, tamanho e origem das amostras, instrumentos utilizados para a avaliação da depressão, a variabilidade entre os diversos métodos de mensuração destas) ^{5,13,22,41,73,74} parecem contribuir para as aparentes discrepâncias entre os estudos.

Embora muito progresso tenha sido realizado na tentativa de se compreender os mecanismos fisiopatológicos da depressão, muitas lacunas ainda existem quanto a participação de citocinas e outros mediadores inflamatórios e que necessitam ser levadas em consideração para explicar as possíveis discrepâncias, uma vez existem estudos que claramente refletem sua alteração ^{13,21,22,65,69,70,73}, enquanto outros falharam nessa observação ⁷⁵.

Mesmo entre os estudos que refletiram alterações nas citocinas, não parece haver consenso sobre quais das citocinas mais frequentemente estariam envolvidas na depressão (IL-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α), uma vez existem estudos que propõem a avaliação de outras citocinas (TGF- β 1, IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ) e seus receptores (receptor antagonista do IL-1 (IL-1ra), receptor de superfície do IL-2 (sIL-2r), receptor de IL-6 (IL-6r), receptor de superfície do TNF (sTNF-p55 e p75), assim como outros mediadores da inflamação, como as proteínas de fase aguda (proteína C reativa (PCR), α ₁ ácido glicoproteína, α ₂ globulinas, haptoglobina), as células natural killer (NK), as imunoglobulinas séricas (Ig-G, Ig-A, Ig-M), o complemento (C3 e C4) e contagens de células brancas para se avaliar as

alterações existentes na depressão ^{19,20,41,65,76}. Ainda assim, resultados discrepantes entre as mesmas citocinas são descritos na literatura ^{19,22,73,77}, o que nos faz pensar na complexidade da doença e na intrincada rede de relações existente entre o sistema nervoso, imune e endócrino associados aos estressores físicos e psicológicos a que estão sujeitos especialmente os indivíduos idosos, além da presença de comorbidades tão freqüente nessa faixa etária.

3. ANEXAÇÃO DE ARTIGOS

3.1. UNDERTREATMENT OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN THE ELDERLY LIVING IN LONG STAY INSTITUTIONS (LSIs) AND IN THE COMMUNITY IN BRAZIL

Artigo aceito para publicação no **Archives of Gerontology and Geriatrics**, com fator de impacto de 1.27, disponível na homepage do jornal sob o DOI:10.1016/j.archger.2009.03.002

3.2. 6-MINUTE WALK TEST AND BODY COMPOSITION IN PEOPLE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

Artigo submetido para publicação no **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, com fator de impacto de 2.32, aguardando parecer.

3.3. INFLAMMATORY MARKERS, DEPRESSIVE SYMPTOMS AND BODY COMPOSITION IN COPD PATIENTS AND ELDERLY INDIVIDUALS

Artigo a ser submetido a revista *Journal of Affective Disorders*, com fator de impacto de 3.27.

UNDERTREATMENT OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN THE ELDERLY LIVING IN LONG STAY INSTITUTIONS AND IN THE COMMUNITY IN BRAZIL

Patrícia E.M. Marinho ^{a,b*}, Keyla P.B. Melo ^a, Amanda D. Apolinário ^a, Emanuelle Bezerra ^a, Júlia Freitas ^a, Diógenes M. Melo ^a, Ricardo O. Guerra ^c, Arméle Dornelas de Andrade ^a.

^a Cardiorespiratory Physical Therapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of Pernambuco (UFPE)

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Recife-PE, 50.670 901 Brazil

^b Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN). R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN, 159.012 300 Brazil

^c Department of Physical Therapy, UFRN. R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN, 159.012 300 Brazil

Keyla B. Melo (Keyla_bmelo@yahoo.com.br)

Amanda Apolinário (amanda_apolinario@hotmail.com)

Emanuelle Bezerra (emanuellebezerra@gmail.com)

Júlia Freitas (juliafr@hotmail.com)

Diógenes Magalhães (diogenes_ma@hotmail.com)

Ricardo Guerra (roguerra@ufrnet.br)

Arméle Dornelas de Andrade (armeledornelas@yahoo.com.br)

*Corresponding author: Tel.: + 55 81 2126 8496; fax: + 55 81 2126 8496

E-mail address: patmarinho@yahoo.com.br (P.E.M. Marinho)

Abstract

The aim of the present study was to assess the presence of depressive symptomatology among elderly residents in long-stay institutions (LSI) and in the community of Recife, Brazil. In total, 81 long-stay elderly patients (mean age of 75.55 ± 9.18 years) and 132 elderly (mean age of 73.14 ± 8.27 years) individuals from the community were evaluated. Depressive symptomatology was assessed by the Geriatric Depression Scale (GDS-15), cognitive status by the Mini Mental State Examination (MMSE) and capacity to perform the activities of daily living (ADL) by the Katz Index. Comorbidities and the use of medication were recorded. The LSI elderly exhibited more depressive symptoms ($p < 0.001$) and more dependency ($p < 0.001$). We observed no differences in MMSE ($p = 0.058$). The elderly in the community displayed more comorbidities and the LSI elderly consumed more medication ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). According to multivariate analysis (logistic regression), being male, having no spouse and having a low schooling level are risk factors for depressive symptoms. In conclusion, most elderly with depressive symptoms received no medication for depression.

Keywords: depressive symptoms; institutionalization; comorbidity; GDS-15; MMSE; activities of daily living.

INTRODUCTION

Depression is an important public health problem (Cassano and Fava, 2002; Duarte and Rego, 2007; Peytremann-Bridevaux et al., 2007) owing to its association to chronic diseases (Schnittker, 2005), cognitive impairment (Molaschi et al, 1998; Galassi et al, 2001; Ponzetto et al, 2002), incapacities (Bèland and Zunzunegui, 1999; Lecrubier, 2000) and risk of suicide among the elderly (Alexopoulos, 2005).

Of these, depression may emerge predominantly through the manifestation of physical symptoms such as loss of appetite, fatigue and decreased physical mobility, hindering its diagnosis by health professionals and caregivers. With respect to psychic symptoms (such as mood alterations and sleep disturbances), they may also go unnoticed, and be instead considered as natural for this age group (Alexopoulos et al, 2002; VanItallie, 2005).

However, subsyndromic or subthreshold depression, known as depressive symptomatology, given that it does not clearly characterize the depressive state, may more easily go unnoticed (Alexopoulos et al, 2002).

The difficulty in recognizing depressive symptomatology in the elderly in general and the institutionalized in particular is troublesome, because this condition is normally accompanied by functional data and psychosocial incapacities, and may lead to a depressive state, with a significant impact on the life of elderly individuals (Alexopoulos et al, 2002; VanItallie, 2005).

Given that depressive symptomatology may be associated to cognitive impairment (Molaschi et al, 1998; Galassi et al, 2001), to the presence of

comorbidities (Guccione et al, 1998; Agüero-Torres et al, 2001; Lyness et al, 2006), to social factors (Rautio et al, 2001) and to sex (Agüero-Torres et al, 2002; Ponzetto et al, 2002), the aim of the present study was to assess the presence of depressive symptomatology in the elderly living in long-stay institutions (LSI) and in the community of Recife, Brazil.

2. METHOD

2.1. Sample and study design

This is a cross-sectional study of elderly individuals residing in long-stay institutions and in the community of Recife, Brazil.

In total, 81 elderly patients (mean age of 75.55 ± 9.18 years, 58% women) living in LSIs were assessed. In the community, 132 elderly individuals (mean age of 73.14 ± 8.27 years, 74.2% women) were evaluated. The elderly from the community were selected from the Open University for Studies on Aging and Care of the Elderly (UnATi), the Center for Elderly Care (NAI) of the institution itself and from the community through referral. The elderly residents of LSIs were invited to take part if they wished to collaborate with the study.

The criteria of inclusion were: age over 60 years, absence of cognitive deficit and residents of long stay institutions.

The criteria of exclusion were: auditory or visual impairment and the presence of dementias that hinder or impede assessment by questionnaire.

The present study was approved by the institutional research ethics committee. The elderly residents in the community gave their consent to take part

in the study. For the institutionalized individuals, the representative of the institution allowed data collection as long as the elderly volunteered to participate.

2.2. Procedure

The sex, age, marital state and income of the study subjects were recorded on a data chart. They then responded to questionnaires to determine the presence of depressive symptomatology, cognitive impairment and the capacity of performing the activities of daily living (ADL). These questionnaires were applied by a single qualified examiner, who read all the questions out loud 3 times, without explaining further or substituting words or sentences.

2.3. Assessment of the depressive state, cognition and activities of daily living

The presence of depressive symptomatology was determined from the results of the simplified version of the Geriatric Depression Scale with 15 questions (GDS-15) requiring Yes or No answers. The GDS-15 is a short version of the original scale elaborated from the items that most strongly correlate with the diagnosis of depression. These items show good diagnostic accuracy, with appropriate sensitivity, specificity and reliability. This reduced version is widely used to trace general ambulatory and mood disorders, as well as those in other nonspecialized environments, since the time needed to apply it is shorter (Paradela et al., 2005; Rosa et al., 2005). For the present study, the results of the questionnaire were divided into two groups: with depressive symptomatology and without depressive symptomatology.

The assessment of the presence of cognitive alterations was performed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). The MMSE is composed of questions grouped into 7 categories, each one aimed at assessing specific cognitive functions, as follows: orientation to time (5 points), orientation to place (5 points), registration of 3 words (3 points), attention and calculation (5 points), recall of the 3 words (3 points), language (8 points) and visual constructive capacity (1 point). The MMSE score can vary from a minimum of 0 to a total maximum of 30 points. For the present study the absence of cognitive disorder was defined by the following cutoff values: 13 for illiterates, 18 for individuals with between 1 and 7 years of schooling and 26 for 8 or more years of schooling (Plati et al., 2006).

The capacity to perform ADLs was assessed from the results obtained with the Katz Index (Katz et al., 1963). The Katz Index is a descriptive scale that assesses performance in activities of daily living; that is, its functional capacity, and divides them into routines (taking a bath, getting dressed, going to the bathroom, continence and eating). For the present study, the sample was divided into those who were totally independent (score 0 to 1) and those who were dependent to some degree (2 and more).

2.4. Record of comorbidities and medications used

The presence of comorbidities and the use of medication were collected from medical charts, personal reports and medical prescriptions.

The comorbidities considered in this study were systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), stroke, acute myocardial infarction (AMI), depression, rheumatic diseases (lower limb arthritis, back pain and

rheumatoid arthritis), pulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease and asthma), cardiovascular diseases (congestive cardiac failure and arrhythmias), ocular diseases (cataracts), psychiatric disorders (anxiety, psychosis, bipolar disorder, schizophrenia and epilepsy) and other diseases (Parkinson's disease, gastritis, labyrinthitis, osteoporosis, lower limb varices), according to what has been most frequently found in this age group (Guccione et al, 1994; Ponzetto et al, 2002; Schnittker, 2005; Duarte and Rego, 2007).

3. STATISTICAL ANALYSIS

The differences between the percentages of the dichotomous variables were carried out using the chi-square test and Fisher's Exact test. The same analysis was conducted to test the associations between the dichotomous variables and the presence of depressive symptoms. Student's t-test for independent samples was used to compare mean ages. The chi-square test was used to perform bivariate analysis between GDS-15 and the clinical variables. The association between the dependent variable GDS-15 and the sociodemographic, clinical-functional, cognitive and clinical independent variables was performed using logistic regression. SPSS 15.0 software was used for statistical analysis of all the variables. A significance value of $p < 0.05$ was set for all the tests.

4. RESULTS

4.1. General sample characteristics

In total, 251 elderly persons were assessed, after 38 were excluded from the study. Mean age of the subjects was 73.14 ± 8.27 years for the elderly from the community and 75.55 ± 9.18 years for the LSI residents ($p = 0.088$). Among the individuals assessed, 58% and 74.2% were women in the LSI and community residents, respectively ($\chi^2=6.07$; $p = 0.016$). The LSI elderly had less schooling ($\chi^2 = 25.44$; $p = 0.000$), lower income ($\chi^2 = 63.87$; $p = 0.000$) and no spouse ($\chi^2 = 27.49$; $p = 0.000$) (Table 1).

Insert Table 1

4.2. Relationship between GDS-15, MMSE and the Katz Index

The institutionalized elderly had higher scores for depressive symptomatology ($\chi^2=34.00$; $p = 0.00$) and greater levels of dependency ($\chi^2 = 72.98$; $p = 0.000$) compared to the community elderly (Table 2). No differences in MMSE were observed between the groups ($\chi^2 = 4.39$; $p = 0.058$).

With respect to age, it was observed that the elderly from the community who presented with depressive symptoms were older ($\chi^2 = 10.64$; $p = 0.001$) than the LSI elderly ($\chi^2 = 0.653$; $p = 0.472$).

In terms of ADLs, it was found that the elderly institutionalized women were more functionally dependent than the men ($\chi^2 = 4.42$; $p = 0.041$).

Insert Table 2

4.3. Relationships between comorbidities and medications

In regard to the number of comorbidities and medications used, we observed that the community elderly had more comorbidities (two or more), whereas the LSI elderly consumed more medications ($\chi^2 = 18.35$; $p = 0.000$ and $\chi^2 = 20.15$; $p = 0.000$, respectively) (Table 2).

With respect to the comorbidities present in the groups, it was observed that SAH ($\chi^2=6.02$; $p = 0.019$), depression ($\chi^2 = 8.31$; $p = 0.007$) and psychiatric diseases ($\chi^2 = 20.72$; $p=0.000$) were the most frequent among the institutionalized. Among the elderly in the community, pulmonary diseases were the most frequent ($\chi^2 = 7.47$; $p = 0.007$) (Table 3).

As for medications, we observed that the elderly women from the community took two or more medications than the men ($\chi^2 = 5.29$; $p = 0.028$). There were no differences observed in the institutionalized elderly with respect to sex ($\chi^2 = 1.59$; $p = 0.243$).

The types of medications most used by the institutionalized individuals were the anxiolytics ($\chi^2 = 15.52$; $p = 0.000$), antipsychotics ($\chi^2 = 52.53$; $p = 0.000$), anticonvulsants ($\chi^2 = 10.03$; $p = 0.002$), antidepressants ($\chi^2 = 4.44$; $p = 0.043$), antiarrhythmics ($\chi^2 = 5.64$; $p = 0.035$), cholesterol reducing drugs ($\chi^2 = 9.07$; $p = 0.004$), bronchodilators ($\chi^2 = 21.36$; $p = 0.000$), and Parkinson's Disease medication ($\chi^2 = 16.97$; $p = 0.000$). For the elderly living in the community, diuretics ($\chi^2 = 11.77$; $p = 0.000$) and other types of medications (thyroid, gastrointestinal tract, peripheral vascular circulation, prostate and vestibular system alterations) were the most used ($\chi^2 = 41.53$; $p = 0.000$).

In regard to the use of antidepressants in both groups, only 6 institutionalized patients (12%) and 1 from the community (3.4%) used medication to treat depressive symptomatology.

Of the comorbidities displayed by the elderly, only SAH and stroke showed risk of developing depressive symptomatology in bivariate analysis (Table 3).

Insert Table 3

4.4. Logistic regression between GDS-15 and sociodemographic, clinical-functional and cognitive variables and clinical diseases.

Table 4 shows the results of logistic regression, where we observed that being male, not having a spouse and low schooling were risk factors for developing depressive symptomatology (model 1). When MMSE and the Katz Index were part of the second model, being dependent in the activities of daily living was a protection factor for the elderly of the present study. However, when the comorbidities SAH and stroke were introduced (model III), only stroke contributed to the risk of their developing depressive symptoms.

Insert Table 4

5. DISCUSSION

Our results show that the institutionalized elderly had higher scores for depressive symptomatology, higher dependency levels, lower schooling levels, lower income and no spouse. The prevalence of depressive symptoms in the institutionalized elderly was 61.7% against 22% for those living in the community.

Although the prevalence of depressive symptoms in the elderly institutionalized population is variable (Porcu et al, 2002; McDougall et al, 2007), our results are similar to those of a study conducted in the city of São Paulo, where depressive symptomatology was present in 54.22% of the institutionalized and in 18.92% of the noninstitutionalized (Plati et al, 2006).

According to the literature, recognizing depressive symptomatology depends not only on sample study characteristics, but also on the instruments used to detect it (Duarte and Rego, 2007; McDougall et al, 2007). The clinical characteristics exhibited by the elderly often do not meet the criteria established by DSM-IV, for presenting themselves primarily through physical manifestations, by the overlapping of dementias or by the ill-preparedness of health professionals and caregivers in recognizing depressive symptoms, hindering not only diagnosis but also treatment (Lecrubier, 2000; Alexopoulos et al, 2002; Cassano and Fava, 2002; VanItallie, 2005).

A number of authors have called attention to the underdiagnosis and undertreatment of depressive symptoms in the elderly (VanItallie, 2005; Alexopoulos, 2005; Cassano and Fava, 2002), especially if they are associated to other diseases, such as those found in our study. This could be due to the fact that the elderly are unaware of the presence of depressive symptoms and to the unpreparedness of the health professional in recognizing and distinguishing other disorders. As a consequence, we can expect worsening depression, an association with comorbidities, low treatment adherence and the risk of suicide (VanItallie, 2005).

Functional decline in the elderly is a concern, particularly in the institutionalized, given that it poses a risk for mortality in the older age groups (Molaschi et al, 1995; Beland and Zunzunegui, 1999; Kriegsman et al, 2004). Authors have been unanimous in regard to the characteristics of elderly individuals who develop functional incapacity (Molaschi et al, 1995; Beland and Zunzunegui, 1999). These characteristics are similar to those found in our study. Having fewer than four years of schooling, earning a low income, being female and not having a spouse were the main characteristics of the present study. However, no differences were found among the older institutionalized elderly patients assessed. We have no information on the condition of these individuals when they were admitted to the institution, but we observed that 39.5% of those assessed were functionally dependent in terms of activities of daily living related to personal care (eating, dressing, taking a bath and others). The explanation for this situation may be multifactorial, but the evidence points to the prevalence of psychiatric diseases and depression in this group. We cannot deny the interference of psychological factors on the disposition for activities of daily living (Guccione et al, 1994). Another aspect to consider is the low frequency of medicated elderly individuals who present with depressive symptomatology, where only 22% use medication against depression.

It is worth underscoring a number of aspects related to comorbidities and the recognition of depressive symptomatology in the community residents of our study, given that studies have described associations between chronic diseases and the presence of depressive symptoms (Béland and Zunzunegui, 1999;

Lecrubier, 2000; Schnittker, 2005; Lyness et al, 2006; Katon et al, 2007). A recent study conducted in the city of Salvador found a prevalence of 23.4% of depression, according to DSM IV, in the elderly at a geriatric outpatient facility, where the vast majority of patients suffered from more than three chronic diseases. These authors reported a higher prevalence in those with depressive symptomatology who did not fit DSM IV classification (Duarte and Rego, 2007). Thus, in our study, we believe that access to services and health professionals by community elderly may explain the higher frequency of comorbidities found compared to the institutionalized (Peytremann-Bridevaux, 2007). Likewise, the higher number of comorbidities may be owing to the lower medicalization for the depressive symptoms in this group (3.4%).

With respect to the diseases observed, our results indicate that stroke, which raises the risk 5.9 times, was the strongest determinant for developing depressive symptomatology compared to the other diseases discussed in this study. In a study performed with elderly patients to assess the effects of disease on depressive symptoms, the author found that stroke was one of the chronic conditions that most favored its emergence, and suggests that the presence of chronic diseases might elevate depressive symptoms in these individuals (Schnittker, 2005).

Unlike the results found in the literature (McDougall et al, 2007), no age-related differences were found in regard to the presence of depressive symptoms in institutionalized elderly. However, the community elderly with

depressive symptoms were older, corroborating the previously mentioned study developed in Salvador, Brazil (Duarte and Rego, 2007).

In the elderly subjects assessed in our study, no difference was found in MMSE scores, which is expected in the institutionalized, corroborating two studies conducted in long-stay institutions (Plati et al, 2006; Shim and Yang, 2006). We do not rule out the possibility of increasing cognitive decline in the elderly of advanced age over time (Starr et al, 1997), since we recognize that low MMSE scores are related to institutionalization and death in the elderly (St John et al, 2002), but the presence of dementia was an exclusion criterion in our study, which could partly explain our findings. Another aspect to consider is the study design, which did not allow us to monitor the development of likely cognitive alterations over time.

With respect to the amount of medication in use, we observed that the institutionalized elderly used an array of drugs to treat their comorbidities. This situation is worrisome, given the possibility that medication interaction itself may predispose to depression (Mosegui et al, 1999; Alexopoulos et al, 2002). As mentioned before, the undermedicalization of depressive symptomatology, especially in the institutionalized, is contributing to these results (Krishnan et al, 2002; VanItallie, 2005; Alexopoulos, 2005; Lyness, 2006). Although the presence of comorbidities has been greater in community elderly, we observed that neither group received appropriate medication for depressive symptomatology, a fact that may be causing not only the development of

comorbidities but also dependency in ADLs and likely cognitive impairment over time, although we cannot infer the latter.

As to types of medication, we found that the institutionalized made more frequent use of psychiatric drugs, medications for cardiovascular diseases, for the central nervous system (Parkinson's disease), for pulmonary disorders and for controlling cholesterol. The elevated frequency of psychiatric medications may be contributing to institutionalization, given that the prevalent use of these types of medication was not observed in community elderly. The latter used diuretics and other medication more frequently, corroborating in part the findings of a study carried out in the city of Fortaleza (Coelho Filho et al, 2004).

Finally, some observations should be made regarding the fact that the male sex is a risk factor for developing depressive symptomatology. Although we found nothing in the literature to match our findings, we hypothesize a number of possible explanations for the results of our study. One of these would be the perception elderly men of physical transformations resulting from the aging process and from falling ill, limiting their activities and their social inclusion and participation. A further important aspect is their financial condition. In this age group, income often does not meet their basic needs, especially if individuals suffer from chronic diseases and require medication to treat and control comorbidities. These, when added to the absence of a spouse, may increase the risk of developing depressive symptoms in men. Our results show that low schooling is also a risk factor for depressive symptoms, corroborating literature findings (Kriegsman et al, 2004). Unfortunately, we cannot infer beyond what we

have just suggested, for lack of supporting data. If these aspects can justify our results, other studies should investigate them.

FINAL CONSIDERATIONS

The present study concluded that the prevalence of depressive symptomatology was greater in the institutionalized, but was not accompanied by adequate drug treatment in either of the groups. The presence of these symptoms may be favoring the development of functional dependence, comorbidities and possible cognitive impairment over time, likely due to difficulties in recognizing these symptoms on the part of health professionals and caregivers.

Among the risk factors for developing the depressive symptoms considered in our study, male sex proved to be a risk factor, requiring therefore, greater attention from professionals and health care policies.

Accordingly, the training of health professionals and caregivers in terms of recognizing and treating depressive symptoms seems to be decisive in minimizing the repercussions of functional decline, the presence of comorbidities and likely cognitive impairment over time among the elderly.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Funding source

The study was supported by grants from CNPq (process no. 470115/2006-8)

REFERENCES

Agüero-Torres, H; Strauss, E; Viitanen, M et al., 2001. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol*, 54:795-801.

Agüero-Torres, H; Thomas, V.S.; Winblad, B; Fratiglioni, L., 2002. The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol*, 55:1007-1012.

Alexopoulos, G.S.; Borson, S.; Cuthbert, B.N. et al. Assessment of late life depression, 2002. *Biol Psychiatry*, 52:164-174.

Alexopoulos, G.S. Depression in the elderly, 2005. *Lancet*, 365:1961-1970.

Bèland, F.; Zunzunegui, M.V. Predictors of functional status in older people living at home, 1999. *Age and Ageing*, 28:153-159.

Cassano, P., Fava, M. Depression and public health. An overview, 2002. *J Psychosom Research*, 53:849-857.

Coelho Filho, J.M.; Marcopito, L.F.; Castelo, A. Medication use patterns among elderly people in urban area in Northeastern Brazil, 2004. *Rev. Saúde Pública*, 38(4):557-64.

Duarte, M.B.; Rego, M.A.V. Depression and clinical illness: comorbidity in a geriatric outpatients clinic, 2007. *Cad. Saúde Pública*, 23(3):691-700.

Gallassi, R.; Morreale, A.; Pagni, P. The relationship between depression and cognition, 2001. *Arch Gerontol Geriat*, vol. 33, p. 163-171.

Guccione, A.A.; Felson, D.T.; Anderson, J.J. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study, 1994. *Am J Publ Health*, 84(3):351-358.

Katz, S; Ford, A.B., Moskowitz, RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function, 1963. *JAMA*, 185(12):914-919

Katon, W., Lin, E.H.B., Kroenke, K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness, 2007. *Gen Hosp Psychiatry*, 29:147-155.

Kriegsman, D.M.W.; Deeg, D.J.H.; Stalman, W.A.B. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam, 2007. *J Clin Epidemiol*, 57: 55-65.

Krishnan, K.R., Delong, M., Kraemer, H. et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly, 2002. *Biol Psychiatry*, 52:559-588.

Lecrubier, Y. Depressive illness and disability, 2000. *Eur Neuropsychopharmacology*, 10(Suppl 4):.S439-S443.

Lyness, J.M., Niculescu, A., Tu, X. et al. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients, 2006. *Psychosomatics*, 47:435-439.

McDougall, F.A.; Matthews, F.E.; Kvaal, K. et al. Prevalence and symptomatology of depression in older people living in institutions in England and Wales, 2007. *Age and Ageing*, 36:562-568

Molaschi, M.; Ponzetto, M.; Ferrario, E.; Scarafiotti, C.; Fabris, F. Health and functional status in elderly patients living in nursing homes, 1995. Arch Gerontol Geriat, 21:267-276.

Molaschi, M.; Scarafiotti, C.; Chiantelassa, A. et al. Evaluation of cognitive and behavioral status of institutionalized elderly. Follow-up two and seven years, 1998. Arch Gerontol Geriat, suppl. 6: 335-342

Mosegui, G.B.G.; Rozenfeld, S.; Veras, R.P.; Vianna, C.M.M.. Quality assessment of drug use in the elderly, 1999. Rev. Saúde Pública, 33(5):437-44.

Paradela, E.M.P., Lourenço, R.A., Veras, R.P. Validation of geriatric depression scale in a general outpatients, 2005. Rev Saúde Pública, 39(6):918-923.

Peytremann-Bridevaux, I.; Voellinger, R.; Santos-Eggiman, B. Healthcare and preventive services utilization of elderly Europeans with depressive symptoms, 2007. J Affect Dis, 105(1-3):247-252.

Plati, M.V.F., Covre, P., Lukasova, K., Macedo, E.C. Depressive symptoms and cognitive performance of the elderly: relationship between institutionalization and activity programs, 2006. Rev Bras Psiquiat, 28(2):118-121.

Ponzetto, M., Maero, B., Maina, E. et al. Risk factors in the elderly, 2002. Arch Gerontol Geriat, Suppl. 8: 282-290.

Porcu, M.; Scantamburlo, V.M.; Albrecht, N.R. et al Estudo comparativo sobre a prevalência de sintomas depressivos em idosos hospitalizados, institucionalizados e residentes na comunidade, 2002. Acta Scientiarum, 24(3):713-717.

Rautio, N., Heikkinen, E., Heikkinen, R-L. The association of socio-economic factors with physical and mental capacity in elderly men and women, 2001. *Arch Gerontol Geriatr*, 33: 163-178.

Rosa, T.E.C. et al. Determinant factors of functional status among the elderly, 2003. *Rev. Saúde Pública*, 37(1):40-48.

Schnittker, J. Chronic illness and depressive symptoms in late life, 2005. *Soc Sci & Méd.*;60: 13-23.

Shim, Y.S.; Yang, D-W. Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution, 2006. *Arch Gerontol Geriatr*, 43(2): 277-283.

Starr, J.M., Deary, I.J., Inch, S. et al. Age-associated cognitive decline in healthy old people, 1997. *Age and Ageing*; 26:295-300.

St John, P.; Montgomery, P.R.; Kristjansson, B.; McDowell, I. Cognitive scores, even within the normal range, predict death and institutionalization, 2002. *Age and Ageing*, 31:373-378.

VanItallie, T.B. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated, 2005. *Metab Clin and Experimental*, Suppl 1:39-44.

Table 1 Characteristics of sex, age, marital status, income and schooling of groups living in the community and in LSIs.

Demographic Profile	Location				p-value *
	LSIs (81)		Community (132)		
	n	%	n	%	
Age group					
60 to 69 years	27	33.3	42	31.8	0.880
70 years and more	54	66.7	90	68.2	
Sex					
Male	34	42	34	25.8	0.016
Female	47	58	98	74.2	
Marital Status					
With a spouse	3	3.7	46	34.8	0.000
Without a spouse	78	96.3	86	65.2	
Income					
0 to 1 MMW	78	96.3	55	41.7	0.000
≥ 2 MMW	3	3.7	77	58.3	
Schooling					
0 to 4 years	63	77.8	56	42.4	0.000
5 years and more	18	22.2	76	57.6	

(*) Fisher's Exact Test, with a significance level of $p < 0.05$.

Age and schooling in years. Income in number of minimum monthly wages (MMW)

One minimum monthly wage \approx US\$230.00.

Table 2 Questionnaire results (MMSE, Katz Index and GDS-15) and number of comorbidities and medications of the groups living in the community and in the LSIs.

Variables	Location				p-value *
	LSIs (81)		Community (132)		
	n	%	n	%	
MMSE					
Yes	10	12.3	6	4.5	0.058
No	71	87.7	126	95.5	
Katz					
Independent	32	60.5	123	93.2	0.000
Dependent	49	39.5	9	6.8	
GDS-15					
Symptomatic	50	61.7	29	22.0	0.000
Asymptomatic	31	38.3	103	78.0	
Comorbidities					
0 to 1	57	70.4	53	40.2	0.000
2 or more	24	29.6	79	59.8	
Number of medications					
0 to 1	14	17.3	63	47.7	0.000
2 or more	67	82.7	69	52.3	

(*) Fisher's Exact Test. P value < 0.05.

Table 3 Frequency of diseases in the elderly of the community and those living in LSIs and the bivariate relationship between the presence of depressive symptoms (GDS-15) and the diseases present.

DISEASES	N	LOCATION				Odds Ratio (OR)		
		LSIs (81)	Community (132)			OR	IC 95%	*p valor
SAH	59	72.8	74	56.1	0.019	2.39	1.29-4.40	0.005
DM	15	18.5	18	13.6	0.338	1.74	0.82-3.69	0.144
AMI	2	2.5	3	2.3	1.000			
Stroke	7	8.6	4	3.0	0.108	8.48	1.78-40.35	0.007
Depression	12	14.8	5	3.8	0.007			
Rheumatic	7	8.6	15	11.4	0.645	2.15	0.76-6.07	0.149
Pulmonary	3	3.7	21	15.9	0.007	2.44	0.87-6.93	0.088
Heart	8	9.9	7	5.3	0.270			
Ocular	5	6.2	17	12.9	0.164			
Psychiatric	12	14.8	0	0	0.000			
Others	28	34.6	64	48.5	0.064			

SAH = Systemic Arterial Hypertension, DM = Diabetes Mellitus, AMI = Acute Myocardial Infarction, Others (Parkinson's Disease, gastritis, labyrinthitis, osteoporosis, lower limb varices).

* P value < 0.05 (χ^2 - test, GDS-15 X disease present/absent)

Table 4 Logistic linear regression of elderly living in the community and in the LSIs with respect to the presence of depressive symptoms (GDS-15) and sociodemographic, clinical-functional, and cognitive variables and clinical diseases present.

Variables	Model I			Model II			Model III		
	OR	CI 95% value	<i>p</i>	OR	CI 95% value	<i>p</i>	OR	CI 95% value	<i>p</i>
Sociodemographic									
Sex	2.67	1.32-5.39	0.008						
Age	1.02	0.99-1.07	0.060						
Marital Status	4.32	1.72-0.85	0.002						
Schooling	3.68	1.90-7.14	0.000						
Clinical-functional and cognitive									
Sex				2.62	1.29-5.34	0.008			
Age				1.02	0.98-1.06	0.203			

Marital Status	3.48	1.35-8.97	0.010
Schooling	3.11	1.57-6.15	0.001
MMSE	1.94	0.57-6.15	0.284
Katz	0.46	0.22-0.92	0.030

Clinical diseases

Sex		2.35	1.13-4.88	0.021
Age		1.02	0.98-1.06	0.225
Marital Status		3.59	1.33-9.73	0.012
Schooling		3.17	1.56-6.43	0.001
MMSE		1.90	0.56-6.46	0.299
Katz		0.53	0.26-1.10	0.092
SAH		1.66	0.82-3.35	0.153
Stroke		5.91	1.12-30.96	0.035

MMSE = Mini Mental State Exam; Katz Index; SAH = Systemic Arterial Hypertension

6-MINUTE WALK TEST AND BODY COMPOSITION IN PEOPLE WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND DEPRESSIVE
SYMPTOMS

THE 6 MINUTE WALK TEST IN DEPRESSIVE COPD PATIENTS

P.E.M. MARINHO ^{1, 2, *}, R.O. GUERRA ^{2, 3}, E. DEAN ⁴, A.DORNELAS DE
ANDRADE ¹

¹ Cardiorespiratory Physical Therapy Laboratory, Department of Physical
Therapy, Federal University of Pernambuco (UFPE). Av. Prof. Moraes Rego,
1235 – Recife-PE, 50.670 901 Brazil

² Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande
do Norte (UFRN). R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN, 159.012 300 Brazil

³ Department of Physical Therapy, UFRN. R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN,
159.012 300 Brazil

⁴ Department of Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of British
Columbia, 212, Friedman Building 2177 Wesbrook Mall, Vancouver, British
Columbia, V6T 1Z3, Canada .

*Correspondence:

P.E.M. Marinho

Av. Prof. Moraes Rego, 1235

Recife-PE, 50.670 901 Brazil

Tel.: + 55 81 2126 8496; fax: + 55 81 2126 8496

E-mail address: patmarinho@yahoo.com.br

Abstract

Objectives: To examine the relationship between walking capacity and body composition in people with COPD both without and with depressive symptoms and to establish whether verbal encouragement during the walk test differentially affected walking capacity. *Design:* Cross-sectional, analytical, observational study with COPD. *Setting:* hospitals specialized in the treatment of pulmonary conditions. *Participants:* Forty subjects with COPD of both sexes with 60 years of age or older, medically stable during the study period. *Measurements:* we assessed the level of airway obstruction, body mass index, fat-free mass, fat mass and fat-free and fat mass indices, 6-minute walk distance (without and with encouragement), comorbidity and depressive symptoms. *Results:* Almost one quarter of the men (22.5%) reported clinically significant depressive symptoms. Muscle loss was associated with mild airway obstruction in subjects without depressive symptoms, and with moderate obstruction in those with depressive symptoms. The distance walked was lower than predicted and actual walk time was longer in subjects without depressive symptoms who were verbally encouraged while walking. Actual walk time in these latter subjects was associated with body mass index.

Conclusion: Overall, walking capacity did not appear to be influenced by tester encouragement during the walk test. Muscle loss may be detectable in the early stages of COPD, i.e., minimal severity. To augment functional capacity in people with COPD, our findings lend support for screening for depressive symptoms, and if clinically significant, the need for treatment, and concurrent monitoring of body composition. Use of encouragement in walking tests

appears to be no more of a confounder of performance in people with COPD with depressive symptoms than those without.

Keywords: Body Mass Index; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Depressive symptoms; Geriatric Depression Scale; 6-minute walk test.

Introduction

Depressive symptoms in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been well documented.(1,2) Not only has depression been reported to be prevalent (10% to 50%), but also reported to be under diagnosed in these individuals and under treated by health professionals.(3)

Compared with people with COPD and no depressive symptoms, those with such symptoms may have reduced functional capacity, quality of life and treatment adherence. In turn, these result in physical, emotional and social consequences as well as increased exacerbations and hospitalization, and premature mortality.(2,4)

COPD is a systemic condition characterized by pulmonary and extra pulmonary manifestations (5,6) and associated with predictable changes in body composition.(7,8)

Body composition alterations in fat-free mass (FFM) and fat mass (FM), as well as body mass index (BMI) have been documented and these change adversely commensurate with severity of airway obstruction. Airway obstruction coupled with body composition changes impairs functional capacity and the performance of activities of daily living.(7,9) Although arguments can be made that implicate both body composition changes and depressive symptoms in reducing further the functional capacity of people with COPD, no studies examining these relationships in this cohort have been reported in the literature to date.

The primary aim of this study was to examine the relationship between walking capacity and body composition in people with COPD both without and with depressive symptoms. Because people with depressive symptoms may be more susceptible to social support, a secondary aim of our study was to establish whether

verbal encouragement during the walk test differentially affected walking capacity in those subjects with depressive symptoms compared with those without.

Methods

The study was approved by the institutional ethics review committee. Informed consent was obtained prior to each subject's participation in the study.

We conducted a cross-sectional, analytical, observational study of a convenience sample of subjects with COPD (n=40) of both sexes who were referred for assessment based on the established diagnostic criteria used by referring hospitals specialized in the treatment of pulmonary conditions.

The inclusion criteria were 1) a history of smoking, exposure to environmental or occupational pollutants and/or symptoms of coughing, hypersecretion or dyspnea, 2) <80% predicted FEV₁ post-bronchodilator, and a FEV₁/FVC <70% confirmed the diagnosis of airway obstruction not completely reversible by bronchodilator therapy, 3) 60 years of age or older, 4) both sexes, (5) medically stable during the study period, and 6) able to perform the 6-minute walk test (6MWT) without aids and devices, or need for supplemental oxygen. Exclusion criteria included comorbidities that could unduly compromise the subject's safety or exercise tolerance (e.g., hypertension, a history of pulmonary hypertension, history of myocardial infarction and congestive heart failure) and impaired cognitive function that limited participation in this study.

Sociodemographic data, anthropometric and body composition measures

Sociodemographic data (e.g., age, sex, marital status and income) as well as information about smoking history (i.e., the number of years smoked and pack years smoked) were recorded. Pack years were calculated based on the number of packs

of cigarettes smoked (20 per pack) per day multiplied by the number of years smoked. (1)

Body composition was measured using electric bioimpedance (BIA RJA Systems Quantum II) as described in the literature.(5,10) The parameters of body composition, fat mass (FM), fat mass percentage (FM%), fat-free mass (FFM), fat-free mass percentage (FFM%), and BMI were calculated using mathematical formulas established by the manufacture of bioimpedance equipment.

Fat-free mass index (FFMI) was calculated by dividing FFM (kg) by height squared (m^2). Pathologic FFM loss was based on the cutoff values published by Vestbo et al; $FFMI \leq 17.05$ for men and ≤ 14.62 for women. (10)

Body weight was measured in kilograms on a weigh scale (Tanita BF-681 scale-USA), and height was measured in meters with a stadiometer. For weighing, subjects wore light clothing and removed their shoes. The body mass index (BMI) was calculated from the formula $weight (kg)/height (m)^2$ and the reference values adopted were those proposed by the WHO.(11)

Pulmonary Function Testing

To evaluate the severity of airway obstruction, we used a standard spirometer (Vitalograph 2120 Kansas-USA) to record forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and the FEV_1/FVC , and to predict absolute and percentage values based on Brazilian population norms. (12) Airway obstruction was classified based on the standards of the American Thoracic Society (ATS). (13)

6-Minute Walk Test (6MWT)

Walking capacity was assessed based on the distance walked in the 6MWT. The walk tests were performed by the same tester at the same time of day for each

subject, and carried out in the same open 34 m corridor. Instructions followed those recommended by the ATS.(14)

The walk tests were conducted in duplicate at two times (with 3 days between) with the longer distance walked used for analysis. The test sequence (without and with verbal encouragement) was previously determined by draw with a 50% likelihood for each possibility. In the 6MWTs in which subjects received verbal encouragement, encouragement was administered in a standardized manner according to the standardized guidelines of the ATS.(14) At the end of the test, distance walked, actual time walked during the test, and rating of perceived exertion assessed with the Borg scale (15) were recorded.

We compared walking distance of our cohort of subjects with COPD and depressive symptoms with norms for healthy older American adults ranging in age from 40 to 80 years. (16)

Geriatric-15 Depression Scale (GDS-15)

Depressive symptoms were assessed with the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15), an established scale that has been validated in the Brazilian population. (17) The questions were read to the subject so that subjects who were illiterate were able to participate in the study. For the purposes of our analysis, the subjects were stratified as having no clinically significant depressive symptoms (score <5) vs. having clinically significant depressive symptoms (score ≥ 6). (18)

Statistical Analysis

The descriptive data are reported as means \pm standard deviation. The differences between the percentages of the dichotomous variables were determined using the Fisher's Exact test. Normality of the distribution of the continuous variables were initially verified based on the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between

the groups without and with clinically significant depressive symptoms were performed using the Student's independent two-sample t-test for age, number of years smoked, pack years smoked, body composition data and spirometric data. Distance walked during the 6MWT was analyzed with the independent t-test when the walk test was performed without and with verbal encouragement. Differences between the subjects stratified by level of airway obstruction (mild, moderate and severe) and age were determined using analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test. The associations among FFMI, BMI and FEV₁ (dependent variables) and the performance variables on the walk test (distance walked, walk time and PEI) were determined by Pearson's correlation. SPSS 13.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis. Alpha was set at 0.05.

Results

None of the women in our convenience sample were classified as having clinically significant depressive symptoms whereas 22.5% of the men were classified as having depressive symptoms ($\chi^2=6.96$; $p=0.01$). There were no significant sociodemographic differences between groups. Table 1 shows the pulmonary function and the body composition parameters of the subjects when stratified based on the absence and presence of clinically significant depressive symptoms. Of these, three subjects refused to perform the walk test with verbal encouragement.

With respect to airway obstruction, we observed that 35% of our subjects had mild obstruction, 37.5% moderate obstruction, and 27.5% severe obstruction. No difference was observed in the prevalence of depressive symptom of three levels of the severity of condition, i.e., 44.4%, 22.2% and 33.3% for mild, moderate and severe airway obstruction, respectively ($\chi^2=1.162$; $p=0.55$). With respect to the BMI of our subjects with COPD and depressive symptoms, we observed no differences;

11.1% were underweight, 77.8% were of normal weight, and 11.1% were overweight/obese ($\chi^2=2.017$; $p=0.36$), in addition to their having lower FM% and FMI ($t= 2.581$; $p=0.01$ and $t= 2.444$; $p=0.01$ respectively) and higher FFM% than subjects without depressive symptoms ($t= - 2.569$; $p=0.01$) (Table 1).

With respect to muscle loss, we observed that 20% of our subjects had low FFMI ($\chi^2=6.407$; $p=0.04$), 62.5% of whom had severe airway obstruction, 12.5% moderate obstruction and 25% mild obstruction. Of those with low FFMI, 87.5% were men.

When BMI was examined in those subjects with depressive symptoms, 55.6% had normal BMI and normal FFMI, 22.2% normal BMI and low FFMI, 11.1% low BMI and low FFMI and 11.1% high BMI and normal FFMI. In subjects without depressive symptoms, these values corresponded to 48.4%, 9.7%, 6.5%, and 35.5%, respectively ($\chi^2=2.533$; $p=0.46$). When airway obstruction was considered, muscle depletion was detected among subjects with depressive symptoms with moderate airway obstruction (normal BMI and 50% with low FFMI) and severe obstruction (normal BMI and 33.3% low FFMI, and 33.3% with low BMI and low FFMI).

With respect to walking capacity, no differences were observed between distance walked in the 6MWT and that expected for healthy older adults performing the test without ($F_{(2,37)}=1.505$; $p=0.23$) and with verbal encouragement ($F_{(2,34)}=0.832$; $p=0.44$). With respect to depressive symptoms, no differences were observed between the distances walked without and with encouragement in subjects without such symptoms ($F_{(2,28)}=0.889$; $p=0.42$ and $F_{(2,25)}=0.227$; $p=0.79$, respectively) and with symptoms ($F_{(2,6)}=0.939$; $p=0.44$ and $F_{(2,6)}=0.741$; $p=0.51$, respectively).

We analyzed the effect of verbal encouragement during the walk test in subjects without and with clinically significant depressive symptoms at three levels of

airway obstruction. In subjects with mild obstruction, we observed differences between the distance they walked and norms for healthy older adults only when the test was performed with verbal encouragement in those subjects with depressive symptoms (320.50 ± 114.04 m and 508.69 ± 70.59 m; $t=-3.580$; $p=0.03$) (Figure 1). With moderate obstruction, the distance walked by all subjects was less than that compared with the norms for healthy older adults only when the tests were carried out without verbal encouragement, and with and without depressive symptoms (505.00 ± 7.07 m and 592.18 ± 4.95 m; $t=-49.990$; $p=0.01$ and 410.61 ± 103.12 m and 477.65 ± 61.03 m; $t=-2.497$; $p=0.02$, respectively) (Figures 3-4). With respect to severe airway obstruction, the distance walked by our subjects was less than the norms for healthy older adults across all the tests independent of verbal encouragement (Figures 1-4).

People with COPD without depressive symptoms walked farther when the walk test was accompanied by verbal encouragement ($t=- 2.217$; $p=0.03$). Those subjects with depressive symptoms tended to exert more effort and achieve a higher PEI when the test was conducted with verbal encouragement ($t=- 2.256$; $p=0.05$).

No associations were observed between FFMI and BMI and distance walked, and PEI. BMI was moderately associated with actual walk time during the walk test ($r= 0.40$; $p=0.03$) only in the subjects without depressive symptoms who performed the test with verbal encouragement.

Discussion

Although variable, the prevalence of depression in people with COPD has been reported to be as high as 50%. (1,3,19) In our study, the prevalence of clinically significant depressive symptoms was 22.5%, predominantly in men, although studies show that women predominantly experience depression (4,20) possibly because they

experience more dissatisfaction related to their condition than men (1,21) or because they perceive exertion more negatively than men. (21)

We identified no published studies that investigated the performance in the 6MWT of people with COPD who have depressive symptoms, and that had also examined this relationship in the context of body composition. Although our study design precludes inferring causality with respect to disease severity and the prevalence of depression in the men in our study, we believe that socioeconomic factors such as low family income, comorbidity (e.g., hypertension, diabetes, osteoarthritis, and visual and auditory deficits) and social isolation resulting from these factors may contribute. This may be explained in part by higher health costs and low retirement income along with the fact that 88.9% of people with COPD and depression often have more than two comorbid conditions. (22)

To the best of our knowledge, there are no studies to date that have examined the relationship between body composition and the capacity for physical exercise in people with COPD and concomitant clinically significant depressive symptoms. One study however did examine functional capacity using the 12-minute walk test in people with depressive symptoms (19) but body composition parameters were not considered which limits comparison.

To what extent our findings may be explained by depressive symptoms in people with COPD is unclear. Systemic inflammation however is a potential contributing factor. Studies have identified an association between inflammatory mediators (TNF α), interleukins, acute phase proteins (C-reactive protein), fibrinogen, among others, associating not only alterations in body composition, (8,23,24) but also depressive symptoms. (6,25) This has led us to reflect on the body composition

percentages observed in people with COPD in our study and whether these are distinct for those with depressive symptoms vs. without.

Our subjects with COPD and depressive symptoms exhibited reduced peripheral muscle which corresponded with their degree of airway obstruction, i.e., greater muscle loss with greater airway obstruction. Body composition alterations were also extensive with respect to the fat mass compartment where we observed that 76% of men with BMI below the cutoff value adopted in this study had low FM and FM%. Only 11.1% of these subjects had a BMI below predicted values, however we observed that even with normal BMI, the fat-free compartment showed alterations, demonstrating the importance of thoroughly assessing the remaining components that make up body composition. (10,26)

Our study showed a greater reduction in FFM% in women independent of airway obstruction, a finding that corroborates other studies.(26) According to Wouters, (7) depletion in the FFM body compartment results from an accelerated decrease in muscle proteolysis in people with COPD and resulting adverse effects on respiratory and peripheral muscle function and exercise capacity. (6,26)

Although the men in our study had a higher FFM% than women irrespective of airway obstruction, we observed decreased FFMI in 25% of those with mild obstruction, 12.5% with moderate and 62.5% of those with severe obstruction, supporting that, even with higher FFM% compared with women, their FFMI was already compromised in the early stage of the disease (i.e., with mild airway obstruction). Analysis of FFMI is an important aspect to be considered when assessing people with COPD given that low values are predictive of mortality and disease severity. (5,9)

In our study, subjects with greater airway obstruction walked less distance in the standardized walk test independent of depressive symptoms or verbal encouragement. We believe that airway obstruction as well as substantial comorbidities (75% and 89% in those subjects without and with depressive symptoms, respectively) contributed to shorter walking distances as reported in other studies on the adverse effects of depressive symptoms on physical functioning of people with COPD. (3,19)

Another aspect of our results to be considered is the greater muscle depletion in people with severe COPD (62.5%). Mostert et al. (27) reported that apoptosis, oxidative stress and inflammation in skeletal muscles are associated with COPD severity. The inflammation observed in people with COPD is also present in people with depressive symptoms supporting potential links among COPD, muscle depletion, comorbidity and depression. We cannot infer such relationships from our data however given that we did not investigate them directly.

Subjects with moderate airway obstruction walked shorter distances compared with norms for healthy older adults in the absence of verbal encouragement independent of depressive symptoms. The lower muscle mass depletion observed in these subjects (12.5%) does not explain the shorter distance walked, since if this were so, we would have seen the same performance in the test with verbal encouragement. We do not know to what extent the absence of encouragement was a determinant of performance on the test even though encouragement was associated with greater distance walked. (14) The greater weight and BMI in the women and the larger number of women in the group without depressive symptoms may also explain the shorter distance walked by this group. (14)

In subjects with depressive symptoms, both those with mild and moderate airway obstruction, we observed that performance on this test was lower than norms reported for healthy older adults, both when performed without and with verbal encouragement. In this case, performance on the test might also be explained by depressive symptoms given that no differences were observed in body composition or sex between them. Even though they did not study people with COPD, Enright et al. (28) assessed elderly individuals with depressive symptoms and observed that they walked shorter distances than those without these symptoms. Peruzza et al. (29) reported shorter distances walked among patients with COPD and, although they observed the presence of depressive symptoms, these investigators explained the impact of the disease on the functional status and quality of life of these individuals without considering depression. We propose that the consequences of depression on the health status of people with COPD are considerable and that they may not only affect functional exercise capacity, but body composition, adherence to treatment, hospitalization rates, number of comorbid co-existent conditions, quality of life and mortality. (29)

We observed an association between BMI and actual walk time in the walk test in the subjects without depressive symptoms who performed the test with verbal encouragement. Ischaski et al. (9) reported a moderate association between FFMI and a weak association between BMI and distance walked. The difference may be explained by the presence of depressive symptoms in our subjects. Another difference is that airway obstruction was considered by these investigators in their correlation analysis.

To conclude, negative changes in body composition are apparent at the onset of airway obstruction often with unaltered BMI which leads us to believe that BMI

alone is not sufficient to assess body composition. Encouragement during the 6MWT did not seem to be a primary contributor to test performance in the subjects with COPD examined in this study, even when depressive symptoms were considered.

Subjects with COPD in our study were not being medicated for depressive symptoms and exhibited multiple co-existent comorbid conditions. Our findings support that depressive symptoms and body composition warrant being components of the routine work-up for people with COPD given their contribution to diminished functional capacity for the ADLs, risk of hospitalization and decreased quality of life. Interventions by the physical therapist as well as the physician for symptoms of depression and consideration of body composition changes need to be instituted commensurate with rehabilitation strategies, and appropriately followed to optimize functional capacity and health over the short and long term.

Conflict of Interest Statement:

The authors have no conflict of interest.

REFERENCES

- 1 Laurin C, Lavoie KL, Bacon SL, et al. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2007; 132:148-155.
- 2 Van Manen JG, Bindels PJE, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with a chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57:412-416.
- 3 Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134:43S-56S.
- 4 Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalization for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006; 100(1):87-93.
- 5 Slinde F, Grönberg A, Engström C, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99(8):1004-1009.
- 6 Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2):347-360.
- 7 Wouters EFM. Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000; 117(5):274S-280S.
- 8 Agustí AGN, Garí PG, Sauleda J, Busquets X. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Mechanisms and implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15(5):425-432.
- 9 Ischaski E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD. Relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007; 132(1):164-169.

- 10 Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1):79-83.
- 11 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultations. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:5-15.
- 12 Pereira CAC, Lemle A, Algranti A, et al. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996; 22:105-164.
- 13 Celli BR, MacNee W, Agustí A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-946.
- 14 ATS Statement: Guideline for the six-minute walk-test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
- 15 Borg GV. Psychological basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
- 16 Enright PL, Sherril DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5):1384-1387.
- 17 Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiat* 1999; 57:421-426.
- 18 Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:858-865.

- 19 Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985; 87(1):35-38.
- 20 Chavannes NH, Huibers TRJ, Schermer AH et al. Associations of depressive symptoms with gender, body mass index and dyspnea in primary care COPD patients. *Fam Pract* 2005; 22(6):604-607.
- 21 Di Marco F, Verga M, Reggente M et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100(10):1767-1774.
- 22 Djernes JK Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(5):372-387.
- 23 Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61(1):17-22.
- 24 Pitisiou G, Kyriasis O, Hatzizisi O, Argyropoulou P, Mavrofridis E, Patakas D. Tumor necrosis factor- alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96(8):594-598.
- 25 Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2):201-217.
- 26 Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ et al. Prevalence of nutrition depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006; 100(8):1349-1355.
- 27 Mostert R, Goris A., Welling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2000; 94(9):859-867.

28 Enright PL, McBurnie MA, Brittner V, et al. The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123(2):387-398.

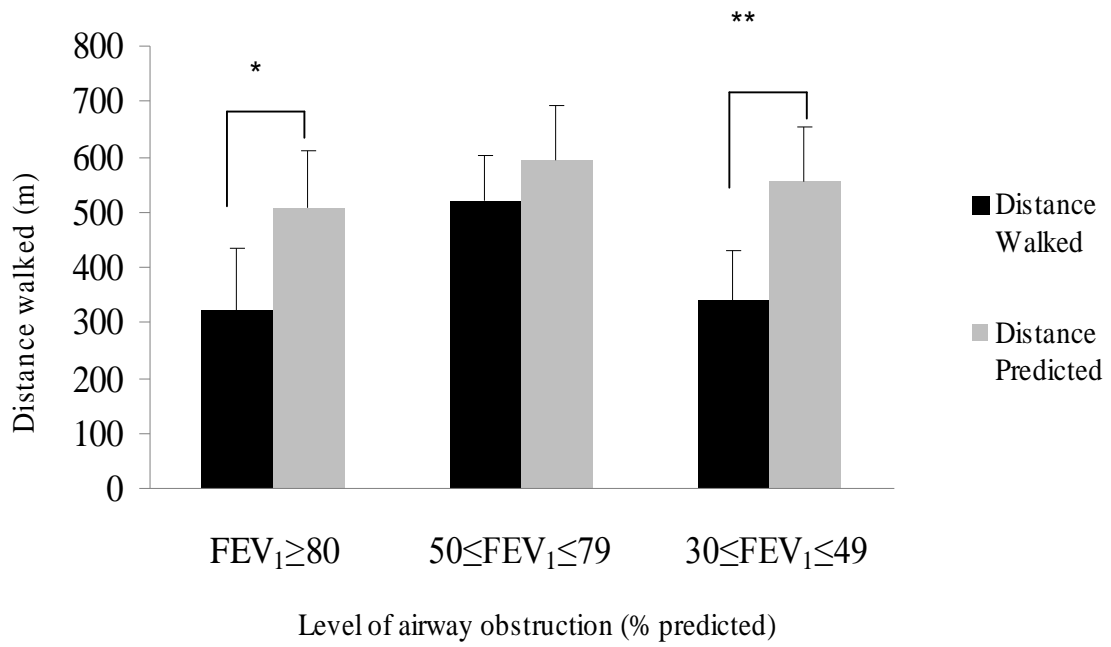
29 Peruzza S, Sergi G, Vianello A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact of functional status and quality of life. *Respir Med* 2003; 97(6):612-617.

Table 1: Characteristics of subjects with COPD without and with depressive symptoms

	Without Depressive Symptoms n=31	With Depressive Symptoms n=9	t	p value
Age (y)	71.40 ± 6.72	68.40 ± 7.60	1.023	0.31
Years smoked (y)	34.67 ± 18.92	37.30 ± 22.78	- 1.061	0.29
Pack-Years*	41.97 ± 41.85	49.97 ± 34.52	- 0.939	0.35
Comorbidities **	2.48 ± 1.54	2.22 ± 0.83	0.485	0.63
Body Composition				
BMI (kg/m ²)	23.76 ± 4.28	21.91 ± 3.15	1.370	0.17
FM (kg)	15.02 ± 8.54	8.91 ± 4.52	2.203	0.03
FM% predicted	23.42 ± 10.73	14.83 ± 6.31	2.581	0.01
FMI (kg/m ²)	6.03 ± 3.50	3.35 ± 1.71	2.444	0.01
FFM (kg)	46.03 ± 7.66	49.39 ± 8.90	- 1.439	0.15
FFM% predicted	76.60 ± 10.76	85.17 ± 6.31	- 2.569	0.01
FFMI (kg/m ²)	18.31 ± 3.66	18.42 ± 1.92	- 0.077	0.93
Pulmonary Function				
FVC (l)	1.96 ± 0.733	2.26 ± 0.79	- 1.508	0.14
FVC% predicted	65.10 ± 22.27	65.10 ± 19.59	- 0.177	0.86
FEV ₁ (l/s)	1.13 ± 0.50	1.24 ± 0.67	- 0.858	0.39
FEV ₁ % predicted	55.43 ± 23.15	51.60 ± 24.10	0.312	0.75
FEV ₁ /FVC %	57.43 ± 11.85	52.30 ± 12.99	1.321	0.22

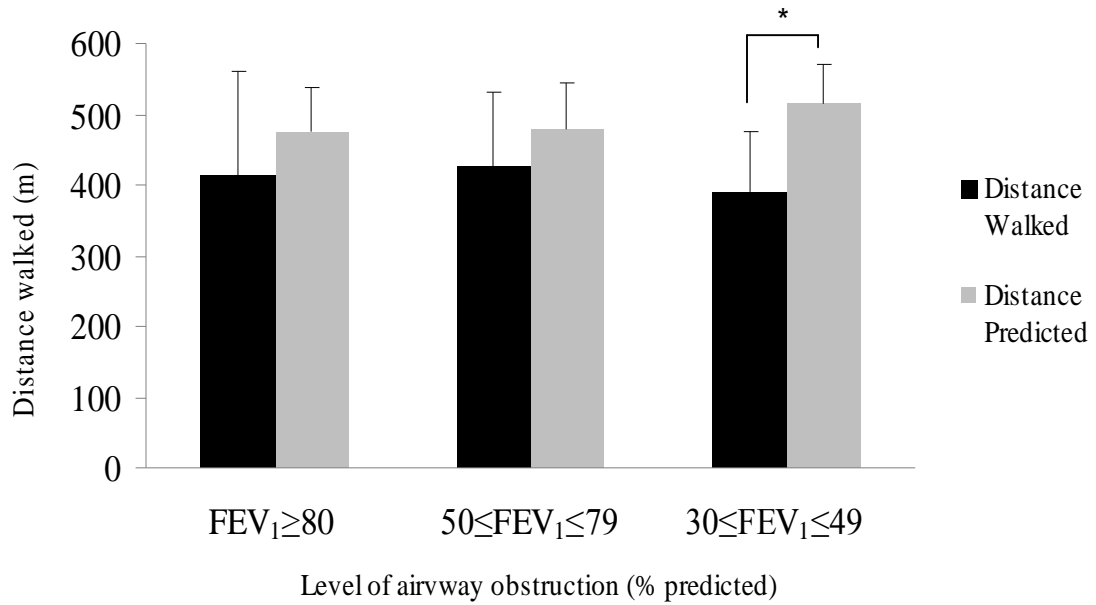
Values expressed in mean ± standard deviation. *Pack year: packs/day x number of years smoked. ** Comorbidities: number of comorbidities.

Figure 1. Distance walked with encouragement by the subjects with COPD (stratified by disease severity, % predicted) with depressive symptoms.



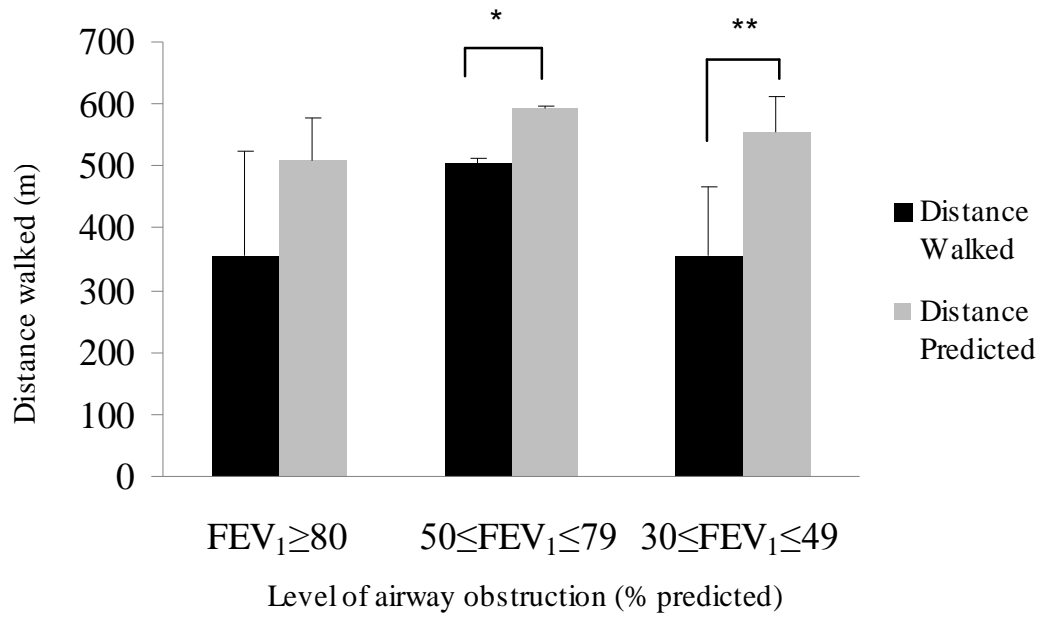
(*) p= 0.03; (**) p=0.04

Figure 2. Distance walked with encouragement by the subjects with COPD (stratified by disease severity, % predicted) without depressive symptoms.



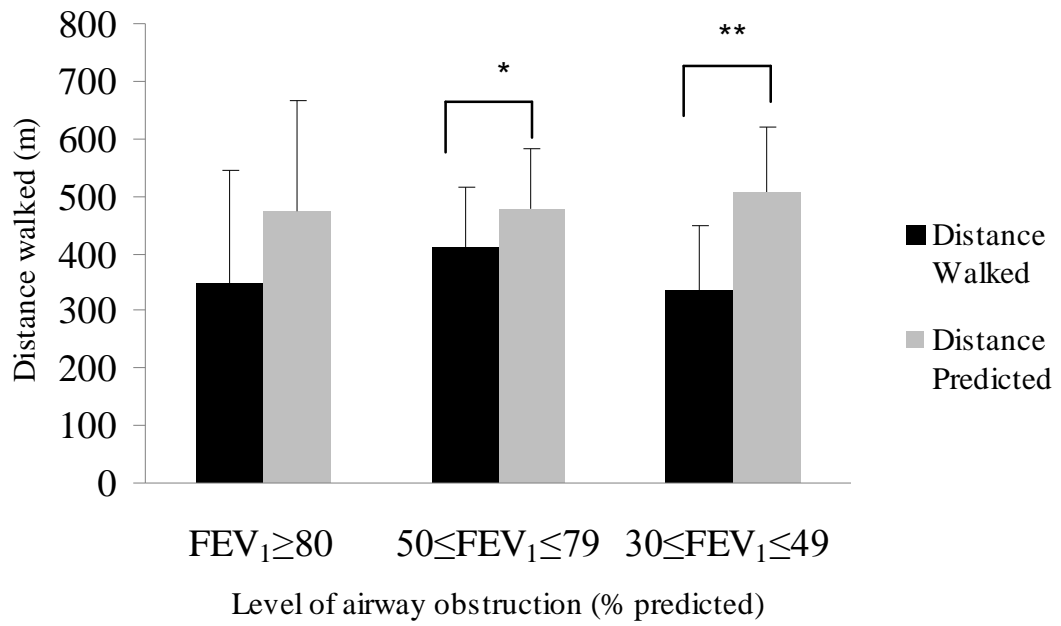
* p= 0.04

Figure 3. Distance walked without encouragement by the subjects with COPD (stratified by disease severity, % predicted) with depressive symptoms.



(*) $p = 0.01$; (**) $p = 0.03$

Figure 4. Distance walked without encouragement by the subjects with COPD (stratified by disease severity, % predicted) without depressive symptoms.



(*) p= 0.02; (**) p=0.02

INFLAMMATORY MARKERS, DEPRESSIVE SYMPTOMS AND BODY
COMPOSITION IN COPD PATIENTS AND ELDERLY INDIVIDUALS

Patrícia E. M. Marinho ^{1,2,*}, Ricardo O. Guerra ², Arméle Dornelas de Andrade
¹.

¹ Cardiorespiratory Physical Therapy Laboratory, Department of Physical
Therapy, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Av. Prof. Moraes
Rego, 1235 – Recife-PE, 50.670 901 Brazil

² Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade Federal do Rio
Grande do Norte (UFRN). R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN, 159.012 300 Brazil

³ Department of Physical Therapy, UFRN. R. Nilo Peçanha, s/n – Natal-RN,
159.012 300 Brazil

* Corresponding author:

Av. Prof. Moraes Rego, 1235

Recife-PE, 50.670 901 Brazil

Tel.: + 55 81 2126 8496; fax: + 55 81 2126 8496

E-mail address: patmarinho@yahoo.com.br (P.E.M. Marinho)

Abstract

Objective: The aim of the study was to assess the relationships between cortisol, IL-2 and TNF- α levels in elderly with and without COPD presenting with or not depressive symptoms. **Methods:** Forty COPD patients and 53 elderly individuals with no chronic pulmonary disease took part in the study. We evaluated the presence of depressive symptoms (Geriatric Depression Scale – GDS-15), level of inflammatory markers IL-2 and TNF- α and serum cortisol, number of comorbidities, years of smoking and number of pack-year, as well as measures of body mass index (BMI), fat free mass (FFM), fat mass (FM), indices and percentages of lean mass and fat mass (FFMI, FMI, FFM%, FM%). **Results:** The prevalence of depressive symptoms was higher in COPD group. The number of comorbidities was higher in patients with depressive symptoms. No differences were found between IL-2, TNF- α and cortisol levels, years of smoking and pack-years in the groups. The COPD group obtained lower BMI and fat content and higher fat free mass index as well as greater nutritional depletion. **Conclusion:** The prevalence of depressive symptoms and the presence of alterations in body composition although without alterations in the inflammatory markers, may reflect a systemic inflammatory process, especially among COPD patients. Depressive symptoms as well as fat and lean body composition, due to preserved BMI in those with nutritional depletion, must be investigated. The underdiagnosed of depressive symptoms and the absence of treatment for these symptoms may be contributing to the high number of comorbidities.

Keywords: inflammatory markers; chronic obstructive pulmonary disease; aging; body composition; depressive symptoms; body mass index.

INTRODUCTION

Considering the existence of alterations in body composition in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in the aging process, nutritional depletion imposes serious restrictions, threatening physical performance and life (Vermeeren et al, 2006; Agustí et al, 2003; Wallace and Schwartz, 2002).

COPD is characterized by a systemic inflammatory response involving inflammatory mediators such as TNF- α , some interleukins (IL-6, IL-8), acute-phase proteins (APP), fibrinogen, lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and blood leucocytes number (Stone and Nici, 2007; Broeckhuizen et al, 2006; Franciosi et al, 2006; Schols et al, 1996), which, in turn, can result in considerable extrapulmonary manifestations, such as alterations in body composition. (Agustí et al, 2003; Agustí et al, 2002)

Another aspect yet to be considered about this disease concerns the occurrence of depression. The prevalence rate is of approximately 42%, and can be higher in subclinical depression conditions, also known as depressive symptoms (Maurer et al, 2008). In both cases the presence of proinflammatory cytokine and elevated levels of TNF- α were noted among patients in stable clinical conditions (Francia et al, 1994), even though some authors could not find such alterations (Schols et al, 1996; Luz et al, 2003).

Like COPD, depression and aging exhibit low levels of systemic inflammation (Karadag et al, 2008; Sansoni et al, 2008; Schiepers et al, 2005; Hayley et al, 2005; Martinis et al, 2006; Krabbe et al, 2004). Because they are accompanied by systemic repercussions, we do not know how some inflammation markers would behave in COPD and elderly subjects with depressive symptoms. Therefore, the present study aimed to evaluate the

relationships between cortisol levels, IL-2 and TNF- α in elderly individuals with or without COPD who showed depressive symptoms or not.

MATERIAL AND METHODS

This was a cross-sectional study with a convenience community sample of 40 elderly patients with COPD and 53 without the disease. The COPD patients were recruited in public hospitals specialized in pulmonary disease treatment, and the apparently healthy individuals came from the community. The present study was approved by the institutional Research Ethics Committee and every participant signed an informed consent form.

The elderly patients with COPD met the following inclusion criteria: 1) history of smoking, environmental or occupational exposure to pollutants and/or coughing, symptoms of hypersecretion or dyspnea; 2) FEV₁ <80% of predicted post-bronchodilator and FEV₁/FVC ratio <70% to confirm the diagnosis of airway obstruction not fully reversible with bronchodilator therapy, 3) age 60 or over, 4) both gender, and 5) clinically stable during the study. Elderly community subjects met the following inclusion criteria: 1) age 60 or over, 2) both gender, 3) did not present with autoimmune diseases, cancer, hearing or cognitive loss that would preclude their participation in the study, and 4) were not taking antidepressant medication.

Sociodemographic data, anthropometric and body composition measurements

Sociodemographic data (gender, age, marital status, schooling and income) as well as information about smoking history (number of years and number of cigarettes smoked and current smoking status – smoker or former smoker), number of comorbidities, and the use of immunosuppressor medication (corticosteroids) were recorded. Body composition measurements were carried

out using an electrical bioimpedance analyzer (BIA RJL Systems Quantum-II) as described previously (Vestbo et al, 2006). The parameters of body composition (fat mass (FM), percentage fat mass (FM %), fat-free mass (FFM), percentage fat-free mass (FFM %), and body mass index) were calculated using mathematical formulas established by the bioimpedance equipment manufacturer. The fat-free mass index (FFMI) was calculated by dividing FFM (kg) by the height squared (m^2). The pathological loss of FFM was based on cut-off point values published by Vestbo et al (FFMI \leq 17.05 for men and \leq 14.62 for women) (Vestbo et al, 2006). The reference values adopted for BMI (weight (kg)/height (m^2)) were those proposed by the WHO (WHO, 2000). In our study, nutritional depletion was defined as BMI $<$ 18.5 and/or FFMI less than or equal to the values described above.

The 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15)

The 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15), validated for the Brazilian population, was used to evaluate the presence of depressive symptomatology (Almeida and Almeida, 1999a). The questions were read aloud to all the elderly. The GDS consists of 15 questions, and answers can be YES and NO with 0 and 1 scores, according to the question. The cut-off point of 5/6 (non-case/case) for the reduced version of 15 items was used because it provides sensitivity rates of 85.4 % and specificity rates of 73.9 % for depression diagnosis (Almeida and Almeida, 1999b). For analysis purposes, absence (score \leq 5) and presence (scores \geq 6) of symptoms categories were considered.

Pulmonary Function Test

Spirometric measurements were used to evaluate the level of airway obstruction (Vitalograph 2120 Kansas-USA), and obtain forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1) and the FEV1/FVC ratio, in percentage values predicted for the Brazilian population (Pereira et al, 1996). The level of airway obstruction was classified according to American Thoracic Society (ATS) standards (Celli et al, 2004).

Evaluation of TNF- α , IL-2 and cortisol levels

Blood was collected for the analysis of TNF- α , IL-2 and cortisol between 8:00-9:30am. TNF- α and IL-2 were collected in an EDTA tube and plasma levels were measured by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) using DTA00C and D2050 Quantikine®, following manufacturer's instructions. The minimum detectable values were 0.5 pg/mL for TNF- α , and below 7 pg/mL for IL-2 (according to the manufacturer). The intra-assay and inter-assay variation coefficients were 4.6% and 5.8%, for the TNF- α , and 3.0% and 4.5% for the IL-2, respectively. For the analysis of serum cortisol concentration, blood was stored in a test tube with separator gel and centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes. An electrochemiluminescence test was then carried out using Elecsys 2010 (Roche®, Sao Paulo, SP, Brazil) following the manufacturer's instructions, and the reference values adopted were 6.2 – 19.4 μ g/dL.

STATISTICS

All data are expressed as mean \pm standard deviation. Pearson's chi-square test was used to determine the differences between dichotomous variable percentages. Continuous variables were initially submitted to the Kolmogorov-Smirnov test to determine normality. Raw odds ratio was calculated to assess the risk of depressive symptoms in the groups. For

comparisons between groups with and without depressive symptoms, the Student's t-test was used for unpaired samples with respect to age, years of smoking, amount of cigarettes, body composition, spirometric data, cortisol and inflammatory markers (TNF- α and IL-2). The Spearman rank correlation test determined associations between GDS-15, cortisol, TNF- α , and IL-2 (dependent variables), body composition variables, and number of comorbidities. For statistical analysis of all variables, SPSS 13.0 software was used (SPSS Inc., Chicago, IL). The tests were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS

The characteristics of the study participants are shown in table 1. There was a 22.5% prevalence of depressive symptoms in the COPD group, where 100% were men ($\chi^2 = 7.200$; $p = 0.007$), vs. 5.7% in the community group ($\chi^2 = 5.752$; $p = 0.016$). Among those with depressive symptoms, 44.4% of COPD patients and 100% of community subjects did not have partners ($\chi^2 = 2.857$; $p = 0.091$). For those with no depressive symptoms, the values were 38.7% and 64% respectively ($\chi^2 = 4.933$; $p = 0.026$). Among those with depressive symptoms, 88.9% of COPD patients and 100% of community subjects presented with two or more comorbidities ($\chi^2 = 0.364$; $p = 0.546$). For those with no depressive symptoms, there was a frequency of two or more comorbidities, with 77.4% for the COPD and 44% for the community ($\chi^2 = 8.709$; $p = 0.003$) individuals. COPD showed almost 5 times higher risk of developing depressive symptoms (Crude OR = 4.84 CI 95% 1.21-19.26), although community elderly were also at risk, although at a lower level (Crude OR = 3.97 CI 95% 1.15-13.74).

We did not find any differences between COPD and community smokers with depressive symptoms ($\chi^2= 0.000$; $p= 1.000$), but we did find them among those who did not have depressive symptoms. We found that the COPD patients smoked more than the community subjects ($\chi^2= 3.928$; $p= 0.047$). There were no differences in the years of smoking ($t= 0.544$; $p= 0.598$) or in packs-year ($t= 0.360$; $p= 0.726$) between COPD and community subjects with depressive symptoms. (Figures 1 and 2) However, differences were observed in the groups with no depressive symptoms, where those with COPD had smoked for a longer period ($t = 7.609$; $p = 0.000$) and also smoked more packs-year ($t= 5.127$; $p= 0.000$) compared to the community subjects (Figures 1 and 2).

Table 2 shows results for both groups with respect to pulmonary function, body composition, serum cortisol levels and inflammatory markers IL-2 and TNF- α . We observed that, regardless of showing depressive symptoms or not, COPD patients had reduced BMI, FM, FM % and FMI and elevated FFM % compared to the community subjects. Nutritional depletion was found in 20% of COPD patients, where 7.5% showed depressive symptoms. For community subjects with no depressive symptoms, the rate was 5.7%. When depletion types were evaluated, we observed that among COPD patients, 7.5% showed low BMI and FFMI, and 12.5% showed normal BMI and reduced FFMI. Among the community subjects, 1.9% had reduced BMI and normal FFMI, and 3.8% had normal BMI and reduced FFMI. According to this table, there were no differences in the levels of plasma cortisol, IL-2 and TNF- α between the groups.

As for body composition among COPD patients, depressive symptoms correlated moderately and positively with FM, FM % and FMI ($r=0.34$ $p=0.029$; $r=0.41$ $p=0.008$ and $r=0.38$ $p=0.016$ respectively) and negatively with FFMI ($r= -$

0.41 $p=0.000$). Among the community subjects with depressive symptoms, the correlations occurred in the BMI ($r=0.71$ $p=0.000$), FM ($r=0.40$ $p=0.003$), FMI ($r=0.33$ $p=0.014$) and FFM ($r=0.87$ $p=0.000$).

DISCUSSION

We could not find any studies that simultaneously evaluated the presence of depressive symptoms and inflammatory markers in COPD patients and compared them to elderly individuals with no chronic pulmonary disease. However, we believe the similarity in years of smoking, packs of cigarette per year and number of comorbidities between the COPD patients and the community group with depressive symptoms contributed to the similarities in IL-2, TNF- α and cortisol levels, in our study.

Inflammation, body composition and depressive symptoms

According to published work, in addition to the inflammatory pulmonary parenchyma response in COPD, systemic inflammation is responsible for extrapulmonary abnormalities, especially those related to body composition (Vermeeren et al, 2006; Agustí et al, 2003; Vestbo et al, 2006; Sergi et al, 2006; Slinde et al, 2005; Landbo et al, 1999). However, these alterations have also been noted in the elderly (Wallace and Schwartz, 2002; Coin et al, 2008; Kyle et al, 2004a). Our findings show lower BMI and adipose content (FM, FM% and FMI) and higher percentage of fat-free mass (FFM%) in COPD patients with and without depressive symptoms, as well as a positive correlation between adipose content and the GDS-15, revealing a relationship between depressive symptoms and body fat compartment (Krabbe et al, 2004; Kamer et al, 2009). However, we do not know whether the decrease in content contributed to the non-elevation of inflammatory markers in COPD patients, specifically regarding

TNF- α levels, given that adipose tissue is involved in proinflammatory cytokine synthesis (Krabbe et al, 2004), or if these results reflect the difficulty of TNF- α detection due to its short half-life and the formation of complexes with its receptors (TNF-R p55 and TNF-R p75) (Schols et al, 1996; Luz et al, 2003), in contrast to previous studies (Agustí et al, 2003; Pitsiou et al, 2002). The FFMI also correlated with depressive symptoms, although negatively in this COPD group, showing a possible relationship between the loss of fat-free mass and development of depressive symptoms.

Elderly weight loss has been described in published studies and is associated with a series of isolated or combined factors, such as reduction in anabolic hormones (DHEA, testosterone), physical inactivity, acute and chronic diseases, effects of free radicals and increase of cytokines (Wallace and Schwartz, 2002). However, this situation was not observed in our results. We found higher BMI and fat mass content and lower fat-free mass percentage in the community subjects, independently of depressive symptoms, a finding that partially corroborates the results obtained by Kyle et al. These authors evaluated healthy and sedentary individuals and observed that the elderly obtained higher BMI and FFMI than adults. They suggested this occurrence as possible compensation to avoid fat-free mass loss during the aging process, but these findings need to be confirmed through longitudinal studies (Kyle et al, 2004b). Elderly with depressive symptoms, similar to those with COPD, also showed correlations between fat and fat-free mass and the GDS-15. However, the correlation between fat-free mass (FFM) and the GDS-15 was positive. As for fat mass, Brown et al reported studies about its association with depression and high cortisol levels, although we did not confirm this finding, which may be

attributed to the fact that our sample did not present show depressive conditions, only depressive symptoms (Brown et al, 2004). We also observed that both groups with depressive symptoms had a high level of comorbidities, years of smoking, and packs-year, in common. However, they differed in terms of the presence of COPD, probably because the disease worsens the nutritional status of the elderly even more, considering the nutritional depletion prevalence of 20% in COPD patients found in our study. With respect to COPD patients with normal BMI, we observed that 12.5% of them had nutritional depletion and in only 7.5% was BMI and FFMI compromised simultaneously. Since there is a record of similar results (Vermeeren et al, 2006; Eid et al, 2001), we believe that the measurement of the BMI alone has limited value in detecting alterations in body composition. We consider fat-free mass and FFMI to be significant markers of nutritional status for both healthy and non-healthy individuals. The former is correlated to increased mortality, and the latter to the determination of nutritional risk (Vermeeren et al, 2006; Slinde et al, 2005; Kyle et al, 2003). They were added to our study because they better reflect composition alterations that have not yet appeared in BMI, according to our study in both groups.

The community elderly showed higher levels of BMI, fat mass, and low percentage of fat-free mass, but nutritional depletion was only found in those without depressive symptoms. Therefore we suggest that high BMI and fat mass content in the elderly may have not been enough to promote a rise in TNF- α levels, even in those with depressive symptoms, in contrast to results from previous studies (Agustí et al, 2003; Hamer et al, 2009). When nutritional

depletion was considered, we observed that the few community elderly who had alterations did not have depressive symptoms.

Inflammatory markers, smoking and comorbidities

An assessment of Th1 (IL-2) and Th2 (TNF- α) responses and HHA axis (serum cortisol) participation in this sample of COPD and elderly with and without depressive symptoms showed no differences between them. IL-2 is an essential cytokine in cellular and humoral growth regulation in chronic inflammatory responses (Schwartz et al, 2001) as well as in depression (Connor and Leonard, 1998) and in the aging process (Sansoni et al, 2008). In our study, we did not observe any increase in IL-2 levels. Although elevated levels of IL-2 and of other cytokines (IL-1, IL-6 and TNF- α) are associated with chronic proinflammatory conditions in the elderly (Sansoni et al, 2008), COPD patients (Broeckhuizen et al, 2006) and subjects with depression (Schiepers et al, 2005), there are contradictory findings for these alterations (Franciosi et al, 2006; Kim et al, 2007; Marques-Deak et al, 2007; Capuron and Dantzer, 2003).

Similarly, TNF- α did not show any differences between the groups. Although some studies found elevated cytokine levels in COPD patients (Franciosi et al, 2006; Karadag et al, 2008; Gan et al, 2004), another study did not confirm such an increase (Schols et al, 1996). We observed that both had smoked a considerable number of cigarette packs for many years. Community elderly smoking habits probably make their cytokine profile similar to that of COPD patients, causing risk of inflammation (Agustí et al, 2003; Hamer et al, 2009), possibly associated to the proinflammatory condition existing in depressive disorder and in immune system transformations during the aging

process (Sansoni et al, 2008; Krabbe et al, 2004; Connor and Leonard, 1998; Kim et al, 2007; Dantzer, 2006; Mynt et al, 2005).

Another similarity between these groups concerns the elevated number of comorbidities in those with depressive symptoms. The presence of comorbidities has been discussed in previous studies, especially regarding late-life chronic diseases (Himmerich et al, 2008), and have been associated with the presence of depressive symptoms (Schnittker, 2005) a finding that could partially justify the results of our study regarding the predominance of two or more comorbidities in depressed COPD patients and the elderly. However, when there were no depressive symptoms, we found that COPD patients had more comorbidities, possibly owing to the systemic inflammation present in the pulmonary disease, marked by systemic oxidative stress, activation of circulating inflammatory cells and release of proinflammatory cytokines (Agustí et al, 2003; Stone and Nici, 2007; Manen et al, 2004), enough to compromise other systems and promote extrapulmonary diseases.

Inflammatory markers, cortisol, and depressive symptoms

Whereas some studies showed an increase in cytokine and cortisol levels in major depression (Schiepers et al, 2005; Kim et al, 2007; Kronfol and Remick, 2000), others did not find such differences (Luz et al, 2003; Nunes et al, 2002; Haack et al, 1999), which makes us consider that there may be several expression possibilities in the cytokine profile between different types of depression, especially those that are related to major depression (Himmerich et al, 2008; Bremmer et al, 2008). Anisman and Merali suspect that these depression subtypes would not be sufficient for CRH hypersecretion, resulting in lower levels of circulating cortisol (Anisman and Merali, 2002). However, the

contradictions regarding elevated or reduced TNF- α levels in depressed individuals remain; for instance, in two studies with different results, carried out by the same group of investigators (Himmerich et al, 2006; Himmerich et al, 2008). These findings reinforce Anisman and Merali's suppositions, possibly associated with other factors, such as: genetic expression (Krabbe et al, 2004; Pike and Irwin, 2006), sex (Darnall and Suarez, 2009), age (Sansoni et al, 2008; Krabbe et al, 2004; Bremmer et al, 2008; Steunenberg et al, 2006), habits (smoking, drinking, physical inactivity) (Hamer et al, 2009; Cyranowski et al, 2007), body composition (adipose tissue) (Krabbe et al, 2004), presence of chronic inflammatory pathologies (Karadag et al, 2008; Martinis et al, 2006), subclinical disorders (Krabbe et al, 2004) and psychological and physical stress (Steunenberg et al, 2006; Hawkey and Cacioppo, 2004), factors that might be causing such alterations.

The mechanisms that justify the increase in elderly cortisol levels have not yet been clarified. It is believed that the increase is due to mineralocorticoid and glucocorticoid receptor loss in the hippocampus, weakening its inhibitory role over the HPA axis, or owing to the increase in proinflammatory cytokine, through the release of CRH in the hypothalamus (Otte et al, 2005). In published articles we generally observed controversial results with respect to sample size, heterogeneity in relation to sex, age, health status of the volunteers, in addition to evaluation methods for cortisol and cytokine levels (Luz et al, 2003; Krabbe et al, 2004; Brown et al, 2004; Otte et al, 2005).

In regard to cortisol level, the literature shows conflicting results (Luz et al, 2003; Brown et al, 2004). One study considers saliva cortisol levels as the best way to evaluate HPA axis disorders, since it contains the free component

of cortisol, not related to proteins, and because it remains stable in the saliva for days (Luz et al, 2003). Another study considers the dexamethasone / corticotropin-releasing hormone (CRH) test more appropriate, because it is a more sensitive way of measuring the function of the HPA axis (Brown et al, 2004) in relation to serum cortisol. A third study showed no differences between these levels when the serum cortisol was measured and when the dexamethasone suppression test was carried out in depressed and non-depressed subjects (Nunes et al, 2002). Another important aspect concerns cytokine levels, given that different measuring procedures may explain discrepancies between our study and others. Cytokine serum levels can be hindered by the existence of circulating soluble receptors that are hostile to their functions, thereby leading to lower serum levels, a situation that could have occurred in our study (Luz et al, 2003).

A number of aspects need to be considered to better explain cytokine behavior, participation of the HPA axis and cortisol levels in our study and in future research. One of the main limitations lies in the study design (Krabbe et al, 2004). Cross-sectional studies do not allow inferences of causality, due to the impossibility of monitoring changes over time. We believe that longitudinal studies enable better monitoring of cytokine profile changes in situations of physical and psychological stress, subclinical conditions, and in the presence of chronic diseases common to the aging process. Another aspect yet to be observed concerns the choice of better tools to evaluate depressive symptoms and better markers to show the involvement of the nervous, immune and endocrine systems in the depression, chronic disease and aging processes. The analysis methods of these markers (plasma, breath condensate, peripheral

blood mononuclear cell culture – PBMC) need to be established to reduce the possible discrepancies among different studies.

Final considerations

The predominance of depressive symptoms and the alterations in body composition in both groups underscore a possible role of the systemic inflammatory process, especially in COPD patients. These results show the importance of evaluating depressive symptoms, body composition fat and fat-free content, especially in late-life. The unawareness of depressive symptoms in the evaluated individuals and the lack of treatment for such symptoms may be contributing to the high number of comorbidities found. Similarly, the lack of nutritional depletion in those with preserved BMI may delay the introduction of proper nutritional support, especially for COPD patients, and whose consequences may subsequently emerge.

In conclusion, we believe that depression is not a homogeneous disorder, but rather a complex phenomenon characterized by many subtypes and probable interacting factors that, when combined, may exhibit different expressions of inflammatory markers. Considering the controversies found in published work, we assume that there is a complex correlation among the nervous, immune and endocrine systems associated with the factors mentioned above, resulting in inflammation that underlies aging and depression.

REFERENCES

Agustí, A.G.N., Garí, P.G., Sauleda, J., Busquets, X. Weight loss in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Mechanisms and implications. *Pulmon Pharmacol Ther*, 2002, 15:425-432.

Agustí, A.G.N, Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., Busquets, X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 21:347-360.

Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiat* 1999 a; 57:421-426.

Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 b; 14:858-865.

Anisman H., Merali, Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun*, 2002, 16:513-524.

Bremmer, M.A., Beeckman, A.T.F., Deeg, D.J.H., Pennix, B.W.J.H., Dik, M.G., Hack, C.E., Hoogendijk, W.J.G. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord*, 2008, 106:249-255.

Broekhuizen, R., Wouters, E.F.M., Creutzberg, E.C., Schols, A.M.W.J. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*, 2006; 61:17-22.

Brown, E.S., Varghese,, F.P., McEwen, B.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*, 2004, 55:1-9.

Capuron, L., Dantzer, R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*, 2003, 17:S119-S124.

Celli BR, MacNee W, Agustí A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-946.

Coin, A., Sergi, G., Minicuci, N., Giannini, S., Barbiero, E., Manzato, E., Pedrazzoni, N., Minisola, S., Rossini, M., Puente, A., Zamboni, M., Inelmen, E.M., Enzi, G. Fat-

free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clin Nutr*, 2008, 27:87-94.

Connor, T.J., Leonard, B.E. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life, Sci*, 1998; 7:583-606.

Cyranowski, J.M., Marsland, A.N., Bromberger, J.T., Whiteside, T.L., Chang, Y., Matthews, K.A. Depressive symptoms and production of proinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells stimulated in vitro. *Brain Behav Immun*, 2007, 21:229-237.

Darnal, B.D., Suarez, E.C. Sex and gender in psychoneuroimmunology research: past, present and future. *Brain Behav Immun*, 2009; 23:595-604.

Dantzer, R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin*, 2006; 24:441-460.

Eid, A.A., Ionescu, A.A., Nixon, L.S., Lewis-Jenkis, V., Matthews, S.B., Griffiths, T.L., Shale, D.J. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164:1414-1418.

Francia, M., Barbier, D., Mege, J.L., Orehek. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150:1453-1455.

Franciosi, L.G., Page, C.P., Celli, B.R., Cazzola, M., Walker, M.J., Danhof, M., Rabe, K.F., Pasqua, O.E. D. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006;19:189-199.

Gan, W.Q., Man, S.P.F., Sin, A.S.D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004; 59: 574-580.

Haack, M., Hinze-Selch, T., Kraus, T., Kühn, M., Schuld, T., Pollmächer, T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res*, 1999; 33:407-418.

Hamer, M., Molloy, G.J., Oliveira, C., Demakakos, P. Persistent depressive symptomatology and inflammation: To what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain Behav Immun*, 2009, 23:413-418.

Hayley, B., Poulter, M.O., Merali, Z., Anisman, Z. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 2005;135:659-678.

Hawkey, L.C., Cacioppo, J.T. Stress and the aging immune system. *Brain Behav Immun*, 2004, 18:114-119.

Himmerich, H., Binder, E.B., Kunzel, H.E., Schuld, A., Lucae, S., Uhr, M., Pollmächer, T., Holsboer, F., Ising, M. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF- α system and HPA axis. *Biol Psychiatry*, 2006, 60:882-888.

Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., Gedrig, K., Kloiber, S., Lucae, S., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., Pollmächer, T. Depression, comorbidities and the TNF- α system. *Eur Psychiatry*, 2008, 23:421-429.

Karadag F, Kirdar S, Karul A.B., Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*, 2008; 19:104-108.

Kim, Y-K., Na, K-Y., Shim, K-H., Jung, H-Y., Chooi, S-H., Kim, J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007;31:1044-1053.

Krabbe, K.S., Pedersen, M., Bruunsgaard, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*, 2004;39:687-699.

Kronfol, Z., Remick, D. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5):683-694.

Kyle, U. G., Schultz, Y., Dupertuis, Y.M., Pichard, C. Body composition interpretation: contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*, 2003, 19:597-604.

Kyle, U. G., Genton, L., Gremion, G., Slosman, D.O., Pichard, C. Aging, physical activity and height-normalized body composition parameters. *Clin Nutr*, 2004 a, 23:79-88.

Kyle, U. G., Morabia, A., Schultz, Y., Pichard, C. Sedentarism affects body fat mass index and fat-free mass index in adults aged 18 to 98 years. *Nutrition*, 2004 b, 20:255-260.

Landbo, C., Prescott, E., Lange, P., Vestbo, J., Almdal, T.P. Prognostic value of nutritional status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160:1856-1861.

Luz, C., Dornelles, F., Preissler, T., Collaziol, D., Cruz, I.M., Bauer, M.E. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. *Mech Ageing Dev*, 2003; 124:887-895.

Manen, J.G., Bindels, P.J.E., IJzermans, C.J., Zee, J.S., Bottema, B.J.A.M., Schadé, E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol*, 2004; 54:287-293.

Marques-Deak, A.H., Lotufo Neto, F., Dominguez, W.V., Sollis, A.C., Kurcgant, D., Sato, F., Ross, J.M., Prado, E.B.A. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2007; 41:152-159.

Martinis, M., Franceschi, C., Monti, D., Ginaldi, L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol*, 2006; 80:219-227.

Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M.E., Yohannes, A.M., Hanania, N.A. Anxiety and depression in COPD. Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*, 2008; 134:43S-56S.

Mynt, A-M., Leonard, B.E., Steinbusch, H.W.M., Kim, Y-K. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord*, 2005, 88:167-173.

Nunes, S.O.V., Reiche, E.M.V., Morimoto, H.K., Matsuo, T., Itano, E.N., Xavier, E.C.D., Yamashita, C.M., Vieira, V.R., Menolli, A.V., Silva, S.S., Costa, F.B., Reiche, F.V., Silva, F.L.V., Kaminami, M.S. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Brazil J Med Biol Res*, 2002, 35:581-587.

Otte, c., Hart, S., Neylan, T.C., Marmar, C.R., Yaffe, K., Mohr, D.C. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30:80-91.

Pereira CAC, Lemle A, Algranti A, et al. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996; 22:105-164.

Pike, J.L., Irwin, M.R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 2006, 20:169-174.

Pitsiou, G., Kyriasis, G., Hatzizisi, O., Argyropoulou, P., Mavrofridis, E., Patakas, D. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2002, 96:594-598.

Sansoni, P., Vescovini, R., Fagnoni, F., Biasini, C., Zanni, F., Zanlari, L., Telera, A., Lucchini, G., Passeri, G., Monti, D., Franceschi, C., Passeri, M. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*, 2008; 43:61-65.

Schiepers, O.J.G., Wichers, M.C., Maes, M. Cytokines and major depression. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29:201-217.

Schnittker, J. Chronic illness and depressive symptoms in late life. *Soc Sci Med*, 2005, 60: 13-23.

Schols, A.M.W.J., Buurman, W.A., Breckel, A.J.S., Dentener, M.A., Wouters, E.F.M. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1996; 51:819-824.

Schwartz, M.K., Chiang, S., Müller, N., Ackenheil, M. T-helper -1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*, 2001, 15:340-370

Sergi, G., Coin, A., Marin, S., Vianello, A., Manzan, A., Peruzza, S., Inelmen, E.M., Busetto, L., Mulone, S., Enzim G. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2006, 100:1918-1924.

Slinde, F., Grönberg, AM., Engström, C-P., Rossander-Hulthén, L., Larsson, S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in Chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*, 2005, 99:1004-1009.

Steunenberg, B., Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., Kerkhof, A.J.F.M. Personality and the onset of depression in late life. *J Affect Disord*, 2006, 92:243-251.

Stone, A.C., Nici, L. Other systemic manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*, 2007; 28:553-557.

Vermeeren, M.A.P., Creutzberg, E.C., Schols, A.M.W.J., Postma, D.S., Pieters, W.R., Roldaan, A.C., Wouters, E.F.M., on behalf of the COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*, 2006, 100:1349-1355.

Vestbo, J., Prescott, E., Almdal, T., Dahl, M., Nordestgaard, B.G., Andersen, T., Sørensen, T.I.A., Lange, P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with Chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173:79-83.23 3

Wallace, J.I., Schwartz, R.S. Epidemiology of weight in humans with special reference to wasting in the elderly. *Int J Cardiol*, 2002, 85:15-21.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultations. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:5-15.

Table 1. Characteristics of the elderly subjects (COPD and community), Recife, Brazil.

VARIABLES	COPD		COMMUNITY		test	p value
	n = 40	% or MD±SD	n = 53	% or MD±SD		
Gender						
Men	25	62.5	11	20.8	16.744	0.000
Women	15	37.5	42	79.2		
Age (years)		70.65 ± 6.98		69.68 ± 7.03	- 0.661**	0.510
Schooling						
Up to 4 yrs.	18	45	14	26.4	3.489	0.062
5yrs. or more	22	55	39	73.6		
Marital Status						
With partner	24	60	18	34	6.240	0.012
W/out partner	16	40	35	66		
Income						
< 2 MW*	23	57.5	24	45.3	1.361	0.243
≥ 2 MW	17	42.5	29	54.7		
Smoking						
Smoker	7	17.5	2	3.8	4.914	0.027
Former smoker	33	82.5	51	96.2		
Years of smoking		35.33 ± 19.68		8.51 ± 14.31	- 7.609**	0.000
Packs-year		43.81 ± 39.84		8.90 ± 20.16	5.477**	0.000
GDS-15						
With symptoms	9	22.5	3	5.7	6.240	0.012
W/out symptoms	31	77.5	50	94.3		
Comorbidities						
0 to 1	8	20	28	52,8	10.356	0.001
2 ou more	32	80	25	47.2		

* Income expressed in minimum monthly wage (MMW). One minimum monthly wage \approx US\$230.00. ** T-test for independent samples. Pearson's chi-square for all the others. P value < 0.05 .

Table 2. Characteristics of the elderly from this study (COPD and community) with respect to body composition, respiratory parameters, cortisol, TNF- α and IL-2 with or without depressive symptoms, Recife, Brazil.

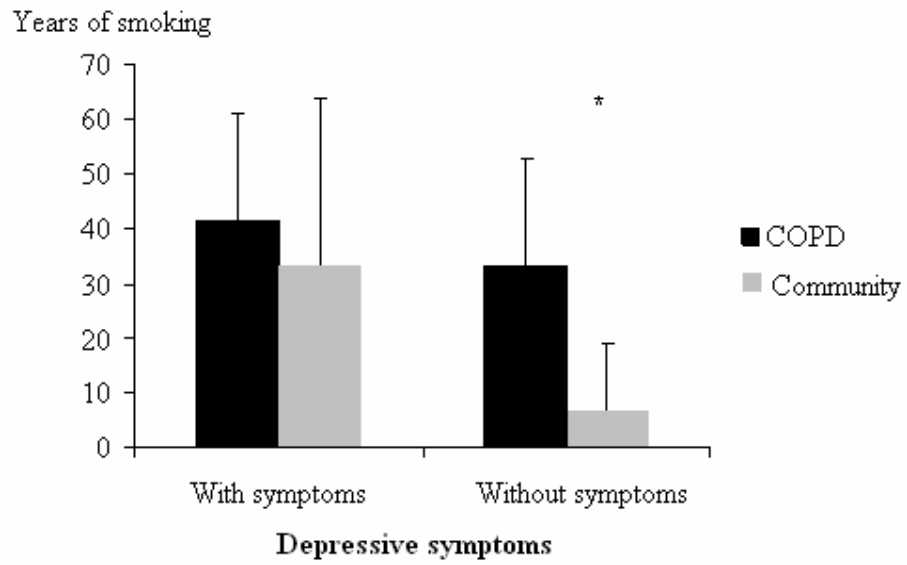
	With symptoms				Without symptoms			
	COPD (n = 9)	COMMUNITY (n = 3)	t	p	COPD (n = 31)	COMMUNITY (n = 50)	t	p
Pulmonary								
Function Test								
FVC%	66.22±20.44	70.67±5.50	0.361	0.725	64.77±21.97	86.76±15.34	5.300	0.000
FEV ₁ %	52.33±25.45	92.93±2.88	2.632	0.025	55.10±22.84	102.34±14.46	11.412	0.000
FEV ₁ /FVC	51.78±13.67	87.00±4.35	4.266	0.002	57.42±11.65	83.30±6.81	12.628	0.000
Body								
Composition								
BMI (Kg/m ²)	21.68±3.24	30.32±3.38	3.955	0.003	23.77±4.21	26.50±4.56	2.695	0.009
FM (Kg)	8.47±4.57	19.46±9.87	2.736	0.021	14.95±8.41	20.27±8.64	2.724	0.008
FM%	13.87±5.88	28.50±10.97	3.046	0.012	23.41±10.55	29.62±9.31	2.768	0.007
FMI (Kg/m ²)	3.10±1.61	8.14±3.93	3.320	0.008	6.02±3.45	8.41±3.76	2.873	0.005
FFM (Kg)	50.21±9.03	47.36±7.24	- 0.490	0.635	45.90±7.57	44.50±7.91	- 0.787	0.433
FFM%	86.12±5.88	71.50±10.97	- 3.046	0.012	76.60±10.58	70.00±8.93	- 3.009	0.004
FFMI (Kg/m ²)	18.42±2.04	19.72±1.27	1.018	0.333	18.32±3.60	18.13±2.37	- 0.289	0.773
Biological								

Markers

Cortisol (µg/dL)	11.90±3.35	12.42±3.96	0.224	0.827	11.46±3.80	11.44±2.73	- 0.021	0.983
IL-2 (pg/mL)	8.17±1.78	8.59±1.51	0.400	0.698	7.98±2.45	7.81±1.35	- 0.408	0.684
TNF-α (pg/mL)	6.11±2.54	4.29±2.04	- 1.118	0.290	11.06±13.61	9.67±6.64	- 0.609	0.544

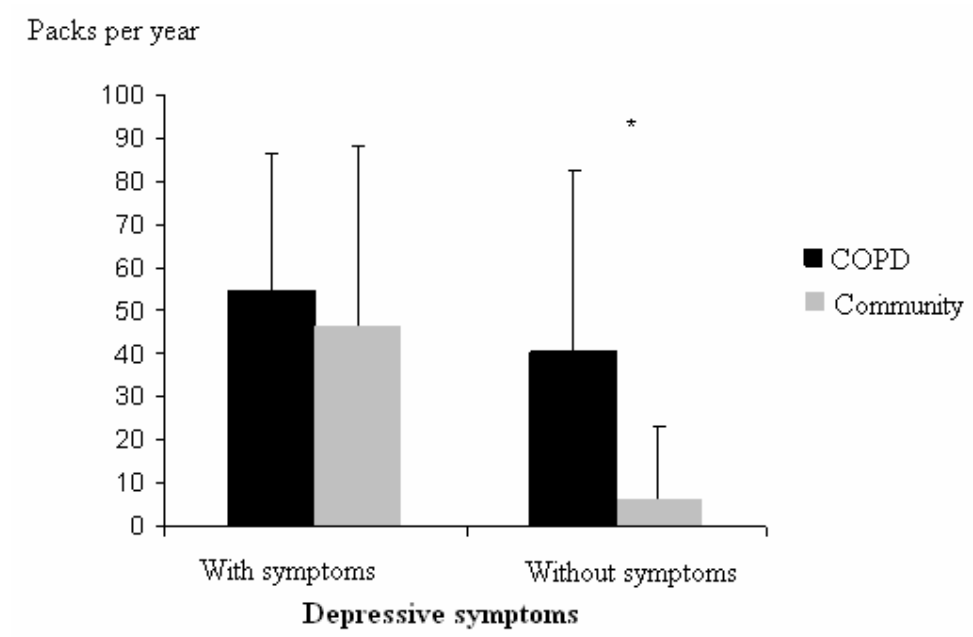
T-test for independent samples. P value < 0.05.

Figure 1. Years of smoking in COPD and elderly subjects with and without depressive symptoms.



* p= 0.000

Figure 2. Packs smoked per year in COPD and elderly subjects with and without depressive symptoms.



* $p=0.000$

4. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

O presente estudo teve início a partir do contato profissional ao longo dos anos com pacientes idosos portando problemas respiratórios, de onde observei as repercussões das oscilações de humor tanto sobre o desempenho no programa de reabilitação pulmonar (PRP), quanto durante o atendimento fisioterapêutico com pacientes internados. Aqueles que se apresentavam com humor rebaixado ('deprimido') durante as sessões de PRP tendiam cansarem-se mais, chegando inclusive a não realizar o tratamento. Quanto aos internados, esses tendiam prolongar a permanência nas enfermarias, evoluir com desenvolvimento de outras comorbidades quando não apresentavam agravamento do quadro clínico culminando com o óbito. De tudo isso, o que mais chamava a atenção não era tanto a ocorrência da doença depressiva, mas a incapacidade dos profissionais de saúde diagnosticar a sua presença e conseqüentemente tratarem a doença enquanto tal.

Quanto ao projeto, a idéia original seria a avaliação de idosos saudáveis, oriundos da comunidade e institucionalizados e idosos com DPOC, quanto a prevalência de sintomas depressivos, perfil de citocinas, composição corporal e avaliação da capacidade funcional através do TC6min. Durante a coleta de dados, observamos que a categoria saudável não constituía realidade para a grande maioria dos idosos avaliados, especialmente entre os institucionalizados, onde foi observado grande número de comorbidades, limitações funcionais e dano cognitivo, de acordo com o apresentado na literatura^{29,78,79,80}.

Apesar dessa constatação, resolvemos continuar as avaliações em ambos os grupos. Entre os institucionalizados, foram avaliados 101 idosos em três

instituições de longa permanência, dos quais, apenas 81 tiveram condições de concluir o processo avaliativo. Os demais se recusaram em realizar a etapa referente ao teste de caminhada de seis minutos, ou ainda, simplesmente negaram-se a participar das outras etapas do estudo. As dosagens de citocinas e cortisol não puderam ser realizadas, pois também não concordaram ser puncionados.

Os idosos da comunidade mostraram-se mais empenhados em participar do estudo, o que facilitou o processo de coleta, embora ainda assim tivéssemos perda amostral. Entre os 132 idosos da comunidade avaliados, apenas 53 deles tiveram todas as etapas concluídas. Essa perda ocorreu em fases distintas do processo, que incluiu a fase do teste de caminhada e/ou a coleta de sangue para dosagem de citocinas e cortisol ou ainda, aqueles que desistiram de participar do estudo por outros motivos.

Quanto aos pacientes com DPOC, tivemos dificuldades em ter acesso aos mesmos. Entre os que vieram, alguns não preencheram o diagnóstico clínico-funcional exigido para caracterizar a doença, enquanto outros apresentaram associação a outras doenças pulmonares, dificultando a caracterização da DPOC. O estágio da doença em que alguns deles se encontraram também dificultou a participação no estudo, especialmente pela incapacidade para realização dos testes de caminhada e os deslocamentos para o local do estudo.

Chegamos a participar da anamnese realizada pelos pneumologistas nas diversas instituições hospitalares e em diferentes momentos a fim de realizar a triagem 'in loco'. Mesmo diante dessas tentativas, não conseguíamos avançar na coleta. Diante dessas dificuldades e do exíguo tempo para avaliação e conclusão da pesquisa, a amostra ficou restrita a 44 pacientes com DPOC, onde quatro deles

foram retirados do estudo por não terem confirmado o diagnóstico clínico-funcional da doença.

As avaliações realizadas geraram até o presente momento três artigos distintos. O primeiro deles, aceito para publicação no *Archives of Gerontology and Geriatrics* com o título “Undertreatment of depressive symptomatology in the elderly living in long stay institutions (LSIS) and in the community in Brazil”, trata dos resultados da avaliação quanto a presença de sintomas depressivos, função cognitiva, capacidade para as atividades de vida diária, comorbidades e uso de medicamentos entre os idosos da comunidade e os institucionalizados e aponta entre outras coisas, para maior prevalência de sintomas depressivos entre os últimos. O presente estudo constatou subdiagnóstico e subtratamento da sintomatologia depressiva, independentemente do grupo, assim como elevada prevalência de comorbidades e uso de medicamentos entre eles.

No segundo artigo, intitulado “6-minute walk test and body composition in people with chronic obstructive pulmonary disease and depressive symptoms”, enviado ao *Journal of Nutrition, Health, and Aging*, a avaliação foi direcionada aos pacientes com DPOC quanto a prevalência de sintomas depressivos entre eles e suas associações com a composição corporal e o desempenho no teste de caminhada de seis minutos. A grande contribuição advinda desse estudo, diz respeito não apenas a prevalência de sintomas depressivos no gênero masculino, como o encontrado em nosso estudo, mas também para a ocorrência de importantes alterações de composição corporal que começam a se estabelecer ao nível de obstruções mais leves da doença⁸¹⁻⁸⁹. Em se tratando de uma doença com repercussões sistêmicas, a mensuração da massa magra e gorda e não apenas do IMC, traz contribuições importantes

para a conduta terapêutica desses pacientes, especialmente no que diz respeito a participação desse em programas de condicionamento físico, a exemplo do PRP.

O terceiro artigo, a ser enviado para o Journal of Affective Disorders e intitulado “Inflammatory markers, depressive symptoms and body composition in COPD patients and elderly individuals”, chama atenção para a prevalência de sintomas depressivos entre pacientes com DPOC assim como pela existência de correlações entre a composição corporal e a presença de sintomas depressivos, mesmo na ausência de diferenças entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias e cortisol de pacientes com DPOC e idosos da comunidade com sintomas depressivos. Como discutido no presente artigo, as similaridades entre os grupos pode ter ocasionado essa aparente dissociação, mas a nosso ver, esse achado não inviabiliza a continuação das investigações, mas pelo contrário, necessita maiores estudos principalmente pela inexistência de trabalhos na literatura que relacionassem a presença de sintomas depressivos entre pacientes com DPOC associados a dosagens de citocinas pró-inflamatórias e suas repercussões.

A contribuição desses artigos é considerável e por diversos aspectos. Primeiro porque chama atenção para o gênero masculino como fator de risco para desenvolvimento da doença depressiva, assim como pela maior prevalência de sintomas depressivos nesse grupo, contrariamente ao descrito na literatura. Segundo porque avaliou os níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com DPOC com sintomas depressivos, e nesse sentido ele é inédito, contribuindo para que outros trabalhos possam investigar essas relações em amostras maiores. Terceiro porque chama atenção para as

alterações da composição corporal, notadamente entre os pacientes com DPOC já em fase inicial da doença e em maior proporção naqueles que apresentam sintomas depressivos, mas também entre os idosos da comunidade.

O desenvolvimento de estudos longitudinais para acompanhamento do perfil de citocinas entre pacientes com DPOC com sintomas depressivos faz-se necessária, especialmente para verificar o comportamento e a extensão do envolvimento do sistema imune. Acreditamos existir interação entre estilo de vida, percepção dos níveis de stress e fatores genéticos que, associados a outros, podem estar levando a diferenças de resultados entre os estudos.

Esse estudo colaborou significativamente para o meu crescimento científico e intelectual não apenas pela compreensão da complexidade da depressão, mas para a complexidade do paciente com DPOC que cursa com sintomas depressivos ou com depressão e que porta fatores de risco e comorbidades associadas. A compreensão dessas interações proporciona um olhar mais abrangente acerca do idoso e do paciente com DPOC, no sentido de propor estratégias de tratamento que envolva outros profissionais de saúde e que contemplem os aspectos relacionados as mudanças de humor, a composição corporal, ao controle dos fatores de risco e a presença de comorbidades.

Esse estudo enfrentou algumas dificuldades iniciais, porém posteriormente contornáveis com o seu desenvolvimento. Apesar das dificuldades, acredito que as metas foram atingidas dentro do cronograma proposto, embora reconheça que outras poderiam ter sido traçadas, o que não

impossibilita a continuidade desse estudo com uma amostra maior e com a avaliação de outros marcadores da inflamação.

As perspectivas futuras serão de continuidade do estudo, avaliando a presença de sintomas depressivos e marcadores inflamatórios em pacientes com DPOC a partir de diferentes níveis de obstrução e perfis de composição corporal assim como a resposta dos mesmos frente ao Programa de Reabilitação Pulmonar (PRP). Os frutos dessa pesquisa resultarão não apenas na publicação de artigos na área mas também na orientação de trabalhos na graduação e pós-graduação.

Dessa pesquisa, foram apresentados dois trabalhos no Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, realizado em Porto Alegre, 2008 e mais dois outros trabalhos que foram recentemente apresentados no World Congress of Gerontology and Geriatrics, em Paris.

Para concluir, gostaria de deixar expresso o meu contentamento por ter participado de um programa de pós-graduação que em muito acrescentou a minha formação acadêmica. A possibilidade de interação entre as diversas áreas do conhecimento, com certeza enriqueceram o meu perfil profissional, notadamente quando se sabe fazer uso de tais aquisições. Portanto, tenho apenas a agradecer a oportunidade de estar aqui hoje, celebrando com a tese os frutos colhidos de tal empreendimento. A todos, meus sinceros e profundos agradecimentos.

5. ANEXOS

ANEXO 1 - ESCALA DE DEPRESSÃO EM GERIATRIA – 15 (GDS-15)

Escore	NÃO	SIM
1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?	0	1
4. Você se aborrece com freqüência?	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	0
12. Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	0	1
13. Você se sente cheio de energia?	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor do que você?	0	1

Fonte: Almeida OP, Almeida SA. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 1999; 57 (2-B): 421-426.

ANEXO 2 - ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA (AVD's) – Indicic de Katz

0 -Independência completa

1- Dependência parcial

2-Dependência total

a) Alimentação

0 - leva a comida a boca, corta a carne, se alimenta sozinho

1 - necessita de ajuda para cortar a carne, fazer o prato ou usa alguma órtese

2 - necessita de outra pessoa para se alimentar ou está em nutrição enteral ou parenteral

b) Vestir-se

0 – consegue tirar e colocar a roupa sozinho

1 – consegue tirar e colocar a roupa com ajuda de um anteparo ou de outra pessoa

2 – não consegue tirar e colocar a roupa

c) Higiene pessoal (cuidados com a boca, cabelo, lavar mãos/rosto)

0 – realiza as 4 sozinho

1 – necessita de alguma ajuda para realizar alguma atividade

2 – não consegue realizar as atividades

d) Andar

0 – anda sozinho sem nenhuma ajuda

1 – necessita de órteses (bengala, muleta, andador) ou outra pessoa

2- não deambula

e) Transferência (levantar/sentar da cama ou cadeira)

0 – realiza sem ajuda

1 - realiza com ajuda parcial de órtese ou de outra pessoa

2 – depende totalmente que outra pessoa o levante

f) Banhar-se

0 – toma banho por completo sozinho

1 – necessita de ajuda para entrar ou sair do banheiro ou lavar partes do corpo

2 – necessita de outra pessoa para tomar banho

g) Ir ao banheiro

0 – vai ao banheiro, faz as necessidades, veste-se e lava as mãos

1 – vai ao banheiro, mas necessita da ajuda de outra pessoa para realizar alguma etapa

2 – não consegue ir ao banheiro

h) Subir / descer escadas

0 – capaz de subir e descer escadas sem ajuda de outra pessoa

1 – necessita de ajuda de outra pessoa ou órtese

2 – não é capaz de subir ou descer escadas

i) Controle de bexiga

0 – não apresenta incontinência

1 – apresenta episódios ocasionais de incontinência (1 por dia)

2 – não controla a bexiga ou usa sonda

j) Controle do intestino

0 – não apresenta incontinência

1 – apresenta episódios ocasionais de incontinência (1 por semana)

2 – não controla o intestino ou usa sonda

ESCORE (soma dos resultados)

0 a 1 – autonomia total

2 a 7 – dependência leve

8 a 11 – dependência moderada

12 a 15 – dependência grave

16 a 20 – dependência total

ANEXO 3 - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

Nome:

Idade:

Data da avaliação:

MINI-MENTAL.....()

Orientação Temporal

Que dia é hoje?

() 1 ponto

Em que mês estamos?

() 1 ponto

Em que ano estamos?

() 1 ponto

Em que dia da semana estamos?

() 1 ponto

Qual a hora aproximada ?(considere a variação de mais ou menos uma hora)

() 1 ponto

Orientação Espacial

Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala - apontando para o chão) () 1 ponto

Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, abrigo) () 1 ponto

Em que bairro/ Rua próxima nós estamos?

() 1 ponto

Em que cidade nós estamos?

() 1 ponto

Em que Estado nós estamos?

() 1 ponto

Memória imediata: *Eu vou dizer 3 palavras e você irá repeti-las a seguir:*

CARRO (1), VASO (1), TIJOLO (1) ou GELO (1), LEÃO (1) e PLANTA (1)

() 3 pontos

Cálculo (5): $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$ (*considerar 1*

ponto para cada resultado)

() ou MUNDO=ODNUM ()

() Evocação (3): -Quais os três objetos perguntados anteriormente?(1 ponto para cada resposta) ()

() Nomear dois objetos: relógio e caneta (1 ponto para cada) ()

() Repetir (0 a 1):*Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você a repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”* (considerar apenas se a repetição for perfeita- 1 ponto) ()

Comando: “Apanhe esta folha de papel com a mão direita (1 ponto), dobre-a ao meio (1 ponto) e coloque-a no chão (1 ponto)”. Não pode dar dicas ()

Ler e executar (1 ponto)

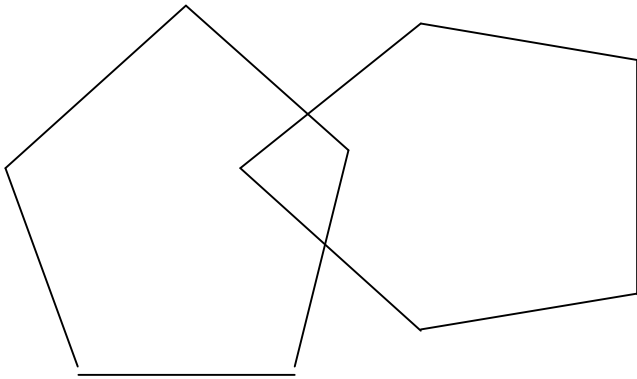
FECHE SEUS OLHOS

Peça para escrever uma frase completa (alguma frase que tenha começo, meio e fim) (1 ponto)

FRASE:

Copiar diagrama em anexo (1 ponto)

()



6. APÉNDICES

APÊNDICE A - DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CONDIÇÕES DE SAÚDE

Nome:

Data de nascimento:

Idade:

Estado civil:

Casado/junto () Solteiro () Separado/divorciado () Viúvo (a) () Outro ()

Escolaridade:

Fundamental – 1ª a 4ª série ()

2º grau incompleto ()

Médio – 5ª a 8ª série ()

3º grau completo ()

2º grau completo ()

3º grau incompleto ()

Renda familiar:

Abaixo de 1 salário mínimo ()

Entre 3-4 salário mínimo ()

Um salário mínimo ()

Entre 4-5 salários mínimos ()

Entre 1-2 salários mínimos ()

Acima de 5 salários mínimos ()

Hábitos de fumo:

Fuma: SIM () NÃO ()

Início:

Fim:

Número de anos de fumo:

Quantidade de cigarros/dia:

Condições de saúde (doenças):

Uso de medicamentos:

APÊNCIDE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título: Sintomatologia depressiva e avaliação dos níveis de TNF α e IL-2 em pacientes idosos e portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Investigador: Patrícia Érika de Melo Marinho, Depto. de Fisioterapia/Laboratório de Fisioterapia Cardio-respiratória/UFPE. Av. dos Reitores, s/n, Cid. Universitária/Recife-PE, Fone: 2126-8496.

O (A) Sr.(a) está sendo convidado para participar de um estudo sobre avaliação da condição física e da depressão associada a análise de alguns marcadores inflamatórios no sangue. Para isso, será necessário realizar a avaliação física (peso, altura, prova de função pulmonar), um teste de caminhada durante 6 minutos, responder a alguns questionários sobre sua atividade funcional e sobre depressão e a retirada de 20ml de sangue venoso para análise de um hormônio chamado cortisol e de dois marcadores da inflamação, chamados de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 2 (IL-2). Essa avaliação será realizada em um único dia, iniciada pela resposta aos questionários, seguida pela coleta do sangue venoso e finalmente pela avaliação física e do teste de caminhada de 6 minutos.

Riscos e desconfortos: Os questionários serão lidos pelo examinador e as respostas anotadas devidamente em formulário próprio. As questões não envolvem perguntas que gerem constrangimento, nem exigem grandes dificuldades para respondê-los, sendo de fácil compreensão. A avaliação física é de conhecimento público, não exigindo esforço, cansaço ou desconforto físico. No entanto, serão dados intervalos entre cada item avaliado, permitindo o seu repouso, caso se faça necessário. Serão avaliados a pressão arterial

(PA), a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR), a quantidade de oxigênio no sangue arterial (saturação de oxigênio - através de um equipamento chamado de oxímetro de pulso), o peso e a altura. O teste de caminhada de 6 minutos é um teste em que o (a) Sr.(a) terá que caminhar o mais rápido que puder dentro de 6 minutos, podendo ser interrompido ou suspenso se houver cansaço ou qualquer outro desconforto. No entanto, não haverá necessidade de preocupação, pois o teste será explicado antes da realização e o (a) Sr.(a) será devidamente monitorizado (PA, FC, FR, saturação de oxigênio) durante o teste e acompanhado pelo examinador até o período de recuperação total. A coleta de 20ml de sangue venoso será realizada antes de toda a avaliação e os riscos serão aqueles inerentes a uma punção de veia. Será realizada por profissional competente, seguindo todos os cuidados necessários.

Benefícios:

Para aqueles que apresentam problemas de enfisema pulmonar e bronquite crônica (DPOC) será realizado um programa educativo, a ser desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardio-respiratória do Depto. de Fisioterapia/UFPE. Para os idosos que convivem no ambiente domiciliar, serão realizados programa de alongamento muscular, orientação sobre exercícios respiratórios e orientação sobre caminhada regular. Para os idosos institucionalizados, será realizado programa de alongamento muscular, exercícios respiratórios, realização de caminhadas e palestras educativas sobre temas relacionados a saúde.

Havendo presença sugestiva de depressão, serão orientados a procurarem serviço especializado para acompanhamento. Para o caso dos idosos institucionalizados, a direção da instituição será devidamente informada.

Confidencialidade e Consentimento do participante: As informações obtidas através deste estudo serão confidenciais e sua identidade jamais será revelada. Sua participação é voluntária e o (a) Sr.(a) poderá recusar-se a participar ou retirar-se do estudo se assim desejar. Li e entendi as informações contidas nesse estudo e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo e a minha participação nele foi respondida satisfatoriamente. Assinando este termo de consentimento, concordo em participar desse estudo, na condição de participante de um estudo de pesquisa.

Nome do voluntário	Assinatura	Data
Nome da testemunha	Assinatura	Data
Nome da testemunha	Assinatura	Data
Patrícia Érika M. Marinho	Assinatura	Data

7. REFERÊNCIAS

1. Garrido, R., Menezes, P. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2002; 24(1):3-6.
2. Carvalho, J.A.M., Rodríguez-Wong, L.I. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. *Cadernos de Saúde Pública* 2008; 24 (3):597-605.
3. Chaimovicz, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Revista Saúde Pública* 1997; 31 (2):184-200.
4. Miller, D.B., O'Callaghan, J.P. Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. *Metabolism* 2003; 52(10):17-21.
5. Krabbe, K.S., Pedersen, M., Bruunsgaard, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology* 2004; 39:687-699.
6. Luz, C., Dornelles, F., Preissler, T., Collaziol, D., Cruz, I.M, Bauer, M.E. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. *Mechanisms of Ageing and Development* 2003; 124:887-895.
7. Sansoni, P., Vescovini, R., Fagnoni, F., Biasini, C., Zanni, F., Zanlari, L., Telera, A., Lucchini, G., Passeri, G., Monti, D., Francheschi, C., Passeri, M. The immune system in extreme longevity. *Experimental Gerontology* 2008; 43:61-65.
8. Martinis, M., Francheschi, C., Monti, D., Ginaldi, L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Experimental and Molecular Pathology* 2006; 80(3):219-227.

9. Ferruci, L., Corsi, A., Laurentani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D.D., Guralnik, J.M., Longo, D.L. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005; 105:2294-2299.
10. Mašek, K., Slánský, J., Petrovický, P., Hadden, J.W. Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *International Immunopharmacology* 2003; 3:1235-1246.
11. Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, C.C., Wacholder, S., Ettinger, W.H., Heimovitz, H., Cohen H.J., Wallace, R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *American Journal of Medicine* 1999; 106:506-512.
12. Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65:723-741.
13. Kim, Y-K., Na, K-S., Shin, K-H., Jung, H-Y., Choi, S-H., Kim, J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31:1044-1053.
14. Dantzer, R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurologic Clinics* 2006; 24:441-460.
15. Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006; 27(1):24-31.
16. Schiepers, O.J.G., Wichers, M.C., Maes, M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005, 29:201-217.

17. Anisman H., Merali, Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain, Behavior, and Immunity* 2002, 16:513-524.
18. Connor, T.J., Leonard, B.E. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life, Sciences* 1998; 7:583-606.
19. Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., Gedrich, K., Kloiber, S., Lucae, S., Ising, M., Urh, M., Holsboer, F., Pollmächer, T. Depression, comorbidities and the TNF- α system. *European Psychiatry* 2008; 23:421-429.
20. Bremmer, M.A., Beeckman, A.T.F., Deeg, D.J.H., Penninx, B.W.J.H., Dik, M.G., Hack C.E., Hoogendijk, W.J.G. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of Affective Disorders* 2008; 106:249-255.
21. Myint, A-M., Leonard, B.E., Steinbusch, H.W.M., Kim, Y-K. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *Journal of Affective Disorders* 2005; 88:167-173.
22. Biggelaar, A.H.J., Gussekloo, J., Craen, A.J.M., Frolich, M., Stek, M.L., Mast, R.C., Westendorp, R.G.J. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Experimental Gerontology* 2007; 42:693-701.
23. Penninx, B.W.J.H., Kritchevsky, S.B., Yaffe, K., Newman, A.B., Simonsick, E.M., Rubin, S., Ferrucci, L., Harris, T., Pahor, M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biological Psychiatry* 2003; 54:566-572.

24. Veer-Tazelaar, P.J., Marwijk, H.W.J., Jansen, A.P.D., Rijmen, F., Kostense, P.J., Oppen, P., Hout, H.P.J., Stalman, W.A.B., Beekman, A.T.F. Depression in old age (75+), the PIKO study. *Journal of Affective Disorders* 2008; 106:295-299.
25. Djernes, J.K. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113:372-387.
26. VanItallie, T.B. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism clinical and experimental* 2005; 54 (suppl):39-44.
27. Alexopoulos, G.S. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365:1961-1970.
28. McDougall, F.A., Matthews, F.E., Kvall, K., Dewey, M.E., Brayne, C. Prevalence and symptomatology of depression in older people living in institutions in England and Wales. *Age and Ageing* 2007; 36:562-568.
29. Plati, M.V.F., Covre, P., Lukasova, K., Macedo, E.C. Depressive symptoms and cognitive performance of the elderly: relationship between institutionalization and activity programs; 2006 *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2):118-121.
30. Katon, W., Ciechanowski, P. Impact of major depression on chronic medical illness. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53:859-863.
31. Casano, P., Fava, M. Depression and public health. An overview. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53:849-857.
32. Krishnan, K.R.R., DeLong, M., Kraemer, H., Carney, R., Spiegel, D., Gordon, C., McDonald, W., Dew, M.A., Alexopoulos, G., Buckwalter, K., Cohen, P.D., Evans, D., Kaufmann, P.G., Olin, J., Otey, E., Wainscott, C.

Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biological Psychiatry* 2002; 52:559-588.

33. Alexopoulos, G.S., Borson, S., Cuthbert, B.N., Devanand, D.P., Mulsant, B.H., Olin, J.T., Oslin, D.W. Assessment of late life depression. *Biological Psychiatry* 2002; 52:164-174.

34. Tze-Pin, N., Niti, M., Tan, W-C., Cao, Z., Ong, K-C, Eng, P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. Effects on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Archives Intern Medicine* 2007; 167:60-67.

35. Schnittker, J. Chronic illness and depressive symptoms in late life. *Social Science & Medicine* 2005;60:13-23.

36. Kiecolt-Glaser, J.K., Lynanne, M., Robles, T.F., Glaser, R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology* 2002; 53:83-107.

37. Bemt, L., Schermer, T., Bor, H., Smink, R., Weel-Baumgarten, E., Lucassen P., Weel, C. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest*, 2009; 135:108-114.

38. Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M.E., Yohannes, A.M., Hanania, N.A. Anxiety and depression in COPD. Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134:43S-56S.

39. Gan, W.Q., Man, S.P.F., Sin, A.S.D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580

40. Manen, J.G., Bindels, P.J.E., Dekker, F.W., IJzermans, C.J., Zee, J.S., Schadé, E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57:412-416.
41. Cyranowski, J.M., Marsland, A.L., Bromberger, J.T., Whiteside, T.L., Chang, Y., Matthews, K.A. Depressive symptoms and production of proinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells stimulated in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 21:229-237.
42. Hayley, S., Poulter, M.O., Merali, Z., Anisman, H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005; 135:659-678.
43. Capuron, L., Dantzer, R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003, 17:S119-S124.
44. Schwarz, M.J., Chiang, S., Müller, N., Ackenheil, M. T-helper-1 and aT-helper-2 responses in Psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001; 15:340-370.
45. Kronfol, Z., Remick, D. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(5):683-694.
46. Decramer, M., Benedetto, F., Ponte, A., Marinari, S. Systemic effects of COPD. *Respiratory Medicine* 2005; 99:S3-S10.
47. Agustí, A.G.N., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., Busquets, X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003; 21:347-360.
48. Felker, B., Katon, W., Hedrick, S.C., Rasmussen, J., McKnight, K.M.A., McDonnell, M.B.M.S., Fihn, S.D. The association between depressive

symptoms and health status in patients with chronic pulmonary disease. *General Hospital Psychiatry* 2001; 23:56-61.

49. Norwood, R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current Opinion on Pulmonary Medicine* 2006; 12:113-117.

50. Ede, L., Yzermans, C.J., Brouwer, H.J. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54:688-692.

51. Voogd, J.N., Wempe, J.B., Koëter, G.H., Postema, K., Sonderen, E., Ranchor, A.V., Coyne, J.C., Sanderman, R. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest*, 2009; 135:619-625.

52. Fan, V.S., Ramsey, S.D., Giardino, N.D., Make, B.J., Emery, C.F., Diaz, P.T., Benditt, J.O., Mosenifar, Z., Mckenna Jr, R., Curtis, J.L., Fishman, A.P., Martinez, F.J. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Intern Medicine* 2007; 167(21):2345-2353.

53. Gudmundsson, G., Gislason, T, Janson, C., Lindberg, E., Ulrik, C.S., Brøndum, E., Nieminen, M.M., Aine, T., Hallin, R., Bakke, P. Depression, anxiety and health status after hospitalization for COPD: A multicentre study in the Nordic countries. *Respiratory Medicine* 2006; 100(1):87-93.

54. Cully, J.A., Graham, D.P., Stnaley, M.A., Ferguson, C.J., Sharafkhaneh, A., Soucek, J., Kunik, M.E. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anxiety or depression. *Psychosomatics* 2006; 47:312-319.

55. Yohannes, A.M., Connolly, M.J. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age and Ageing* 2006; 35:457-459.
56. Larsen, K., Schroll, M., Avlund, K. Depressive symptomatology at age 75 and subsequent use of health and social services. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2006; 42:125-139.
57. Hawkley L.C., Cacioppo, J.T. Stress and the aging immune system. *Brain, Behavior, and Immunity* 2004, 18:114-119.
58. Elenkov, I.J. Neurohormonal-cytokine interactions: implicatiosn for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry International* 2008; 52:40-51.
59. Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R. Depression and immune function central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53:873-876 (b).
60. Leonard, B.E., Song, C. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1996; 54(1):299-303.
61. Dantzer, R., Capuron, L., Irwin, M.R., Miller, A.H., Ollat, H., Perry, V.H., Rousey, S., Yirmiya, R. Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:18-29.
62. Doczy, E.J., Seroogy, K., Harrison, C.R., Herman, J.P. Hypothalam-Pituitary-Adrenocortical Axis, Glucocorticoids, and Neurologic Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North American* 2009; 29:265-284.

63. Lyness, J.M., Niculescu, A., Tu, X., Reynolds, C.F., Caine, E.D. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients. *Psychosomatics* 2006; 47:435-439.
64. Kriegsman, D.M.W., Deeg, D.J.H., Stalman, W.A.B. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57:55-65.
65. Pike, J.L., Irwin, M.R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006, 20:169-174.
66. Ramos, M. Impact of socioeconomic status on Brazilian elderly health. *Revista de Saúde Pública* 2007; 41(4):616-624.
67. Koster, A., Bosma, H., Kempen, G.I.J.M., Penninx, B.W.J.H., Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., Eijk, J.Th.M. Socioeconomic differences in incident depression in older adults: The role of psychosocial factors, physical health status, and behavioral factors. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61:619-627.
68. Darnall, B.D., Suarez, E.C. Sex and gender in psychoneuroimmunology: past, present and future. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009 (article in press, DOI 10.1016/j.bbi.2009.02.019)
69. Ovaskainen, Y., Koponen, H., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E., Vanhala, M. Depressive symptomatology is associated with decreased interleukin-1 beta and increased interleukin-1 receptor antagonist levels in males. *Psychiatry Research* 2009; 167:73-79.

70. Marques-Deak, A.H., Lotufo Neto, F., Dominguez, W.V., Solis, A.C., Kurcgant, D., Sato, F., Ross, J.M., Prado, E.B.A. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41:152-159.
71. Morsink, L.F.J., Vogelzangs, N., Nicklas, B.J., Beekman, A.T.F., Sotterfield, S., Rubin, S.M., Yaffe, K., Simonsick, E., Newman, A.B., Kritchevsky, S.B., Penninx, B.W.J.H., for the Health ABC Study. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women. Results from the ABC Study. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:874-883.
72. Steunenberg, B., Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., Kerkhof, A.J.F.M. Personality and the onset of depression in late life. *Journal of Affective Disorders* 2006; 92:243-251.
73. Milaneschi, Y., Corsi, A.M., Penninx, B.W., Bandinelli, S., Guralnik, J.M. Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: The InCHIANTI Study. *Biological Psychiatry* 2009; 65:973-978.
74. Forsey, R.J., Thompson, J.M., Ernerudh, J., Hurst, T.L., Strindhall, J., Johansson, B., Nilsson, B.-O., Wikby, A. Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mechanisms of Aging and Development* 2003; 124:487-493.
75. Haack, M. Hinze-Schlech, D., Fenzel, T., Kiens, T., Kühn, M., Schuld, A., Pollmächer, T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33:407-418.

76. Nunes, S.O.V., Reiche, E.M.V., Morimoto, H.K., Matsuo, T., Itano, E.N., Xavier, E.C.D., Yamashita, C.M., Vieira, V.R., Menolli, A.V., Silva, S.S., Costa, F.B., Reiche, F.V., Silva, F.L.V., Kaminami, M.S. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002; 35: 581-587.
77. Himmerich, H., Binder, E.B., Hunzel, H.E., Schuld, A., Lucae, S., Uhr, M., Pollmächer, T., Holsboer, F. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF- α system and HPA axis. *Biological Psychiatry* 2006; 60:882-888.
78. Alves, L.C., Leimann, B.C.Q., Vasconcelos, M.E.L., Carvalho, M.S., Vasconcelos, A.G.G., Fonseca, T.C.O., Lebrão, M.L., Laurenti, R. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2007; 19:24-1930.
79. Gualtieri, C.T., Johnson, L.G. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32:962-967.
80. Aguero-Torres, H., Strauss, E., Vitanen, M., Winblad, B., Fratiglioni, L. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 54:795-801.
81. King, D.A., Cordova, F., Scharf, S.M. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5:519-523.

82. Lerário, M.C., Sachs, A., Lazaretti-Castro, M., Saraiva, L.G., Jardim, J.R. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice? *British Journal of Nutrition* 2006; 96:86-92.
83. Sin, D.D., Man, S.F.P. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006; 61:1-3.
84. Vestbo, J., Prescott, E., Almdal, T., Dahi, M., Nordestgaard, B.G., Andersen, T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173:79-83.
85. Mador, M.J. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166:787-789.
86. Slinde, F., Grönberg, A., Engström, C., Rossander-Hulthén, L., Larsson, S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiratory Medicine* 2005; 99:1004-1009.
87. Sergi, G., Coin, A., Marin, S., Vianello, A., Manzan, A., Peruzza, S., Inelmen, E.M., Busetto, L., Mulone, S., Enzim G. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2006, 100:1918-1924.
88. Eid, A.A., Ionescu, A.A., Nixon, L.S., Lewis-Jenkins, V., Matthews, S.B., Griffiths, T.L., Shale, D.J. Inflammatory response and body composition in

chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164:1414-1418.

89. Ischaski E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD. Relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007; 132(1):164-169.

8. ABSTRACT

Objective: Assess the prevalence of depressive symptoms in healthy elderly individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the relation of these symptoms with TNF- α and IL-2 cytokines, cortisol hormone, comorbidities, medication consumption, body composition and performance on the 6-minute walk test (6MWT). **Method:** Elderly individuals and with COPD were assessed for the presence of depressive symptoms (GDS-15), cognition (MMSE), activities of daily living (ADL), body composition, 6MWT (walking distance, walking time and perception of effort), serum cortisol (Electrochemiluminescence), plasma TNF- α and IL-2 levels (Elisa). **Results:** Article 1: The LSI elderly exhibited more depressive symptoms, greater medication consumption and dependency. The community elderly showed more comorbidities. Multivariate analysis, being male, not having a mate and low schooling levels were risk factors for depressive symptoms. Article 2: Depressive symptoms occurred in 22.5% of the male patients with COPD. Muscle depletion occurred starting from the mild obstruction level in asymptomatic subjects and the moderate level in those with depression. The distance walked was lower than expected and walking time with encouragement was greater in the asymptomatic group. Article 3: The prevalence of depressive symptoms was higher in the group of patients with COPD. The number of comorbidities was greater in those with depressive symptoms. No differences were found in IL-2, TNF- α and cortisol levels, number of years of smoking and packs per year between the groups. The COPD group showed lower mean BMI and fat content and a higher lean mass index, as well as greater frequency of nutritional depletion compared to the elderly. **Conclusion:** Depressive symptoms were more prevalent in institutionalized elderly and with COPD patients, who were not treated with antidepressants. No differences were observed between the TNF- α , IL-2 and cortisol levels of elderly from the community and those with COPD.

Keywords: Depressive symptomatology; Elderly; COPD; Proinflammatory cytokines.