

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

**Programa de Pós-Graduação em Neurociências**

**Estudo da concentração plasmática de fatores neurotróficos (BDNF,  
NGF e GDNF) em pacientes com transtorno bipolar do humor**

*Izabela Guimarães Barbosa*

Belo Horizonte

2009

**Izabela Guimarães Barbosa**

**Estudo da concentração plasmática de fatores neurotróficos (BDNF,  
NGF e GDNF) em pacientes com transtorno bipolar do humor**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Belo Horizonte

2009

Barbosa, Izabela Guimarães

Estudo da concentração plasmática de fatores neurotróficos (BDNF, NGF e GDNF) em pacientes com transtorno bipolar do humor / Izabela Guimarães Barbosa- Minas Gerais, 2009.

f., enc:II., p&b; tabs.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Co-orientador: Fernando Silva Neves

Linha de pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos e psiconeuroimunologia.

Dissertação (mestrado) \_ Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas

Bibliografia: f.

Anexos: f.

1.Fatores Neurotróficos \_ Teses. 2.Transtorno bipolar do humor\_Teses.

3.Etiopatogenia\_Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

IZABELA GUIMARÃES BARBOSA

**ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE FATORES NEUOTRÓFICOS  
(BDNF, NGF E GDNF) EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Prof. Ronaldo Tadêu Pena  
Reitor.

Profa. Elizabeth Ribeiro da Silva  
Pró-Reitora de Pós Graduação.

Profa. Maria Cristina Lima de Castro  
Diretora do Instituto de Ciências Biológicas.

Profa. Ângela Maria Ribeiro  
Coordenadora do Curso de Pós Graduação em Neurociências.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Prof. Antônio Lúcio Teixeira por todo o carinho, compreensão, paciência, orientação e exemplo,

Ao Dr. Prof. Fernando Neves pelo incentivo a pesquisa e apoio durante todo seu desenvolvimento,

Aos colegas do Grupo de Psiconeuroimunologia do Laboratório de Imunofarmacologia, e do Curso de Pós-Graduação em Neurociências, em especial ao Arthur Kummer, Vanessa Mendonça e Débora Amaral pela amizade, risadas e suporte,

Ao Dr. Fabio Rocha, Dr. Eduardo Fernandes Pinto Coelho e Dra Claudia Vorcaro, pelos ensinamentos em psiquiatria,

A toda clínica psiquiátrica do IPSEMG, em especial ao Dr. Rodrigo Barreto, pelo apoio, disponibilidade e amizade que recebi durante a residência e durante a execução da pesquisa,

Aos meus pais, Thiago, Luiz, e tia Imene por todo carinho e alento em horas difíceis,

A Carolina e tia Cristina, essenciais na realização deste trabalho,

A todos os sujeitos envolvidos na pesquisa que se mostraram dispostos a colaborar de alguma forma

“Digam de mim o que quiserem (pois não ignoro como a Loucura é difamada todos os dias, mesmo pelos que são os mais loucos), sou eu, no entanto, somente eu, por minhas influências divinas, que espalho a alegria sobre os deuses e sobre os homens.”

“Mais loucos que todos os outros loucos juntos, os inventores das ciências e das artes sonharam com não sei qual reputação, que, no entanto, é a coisa mais quimérica do mundo, para recompensá-los de seus trabalhos e vigílias. Enfim, é a loucura que deveis as principais satisfações da vida...”

*In: O Elogio da Loucura*  
Erasmus de Roterdã

## RESUMO

**Introdução:** O transtorno bipolar do humor (TBH) é uma síndrome psiquiátrica de prevalência elevada, curso crônico, associada com grande morbidade. Evidências na literatura sugerem que alterações nos fatores neurotróficos, principalmente fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), tem um importante papel na fisiopatologia do TBH.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a concentração plasmática dos níveis de fatores neurotróficos (BDNF, NGF e GDNF) em pacientes com TBH tipo I, comparando-os com controles saudáveis e correlacionando com a presença de comorbidades e medicações em uso.

**Métodos:** Foram realizadas análises das concentrações plasmáticas de fatores neurotróficos (BDNF, NGF e GDNF), através do método de ELISA, em 74 sujeitos, incluindo 21 controles saudáveis e 53 pacientes bipolares (34 pacientes em mania e 19 pacientes em eutimia). No momento da entrada no estudo nenhum dos sujeitos estava em uso de corticosteróides, antibióticos ou antiinflamatórios pelo menos há 4 semanas.

**Resultados:** Comparado com controles saudáveis, as concentrações plasmáticas de GDNF ( $p=0,395$ ) e NGF ( $p=0,795$ ) não diferenciaram do grupo controle. As concentrações plasmáticas de BDNF, comparado com o grupo controle, foram significativamente elevadas nos pacientes, tanto em episódios maníacos quanto em eutimia ( $p=0,001$ ). Elevações nos níveis circulantes de BDNF não foram associadas com tratamento medicamentoso, comorbidades psiquiátricas, comorbidades clínicas, idade, escolaridade, intensidade de sintomas maníacos ou presença de psicose. Pacientes que apresentaram o primeiro episódio de humor há pelo menos 10 anos, mostraram elevações mais significativas nos níveis plasmáticos de BDNF ( $p=0,049$ ).

**Conclusões:** Observamos, pela primeira vez, elevações nos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com TBH tipo I, especialmente nos com evolução de doença superior a 10 anos. Nossos achados corroboram dados da literatura que sugerem papel do BDNF na fisiopatologia do TBH.

**Palavras-chave:** transtorno bipolar do humor; mania; eutimia; fatores neurotróficos; BDNF; GDNF; NGF.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) is a prevalent and chronic illness associated with substantial morbidity. There is a growing body of evidence indicating that alterations in neurotrophic factors, mainly in brain-derived neurotrophic factor (BDNF), may play a role in the pathophysiology of BD.

**Objective** The aim of this study was to examine neurotrophic factors plasma levels (BDNF, NGF and GDNF) in BD patients, type I, compared with drug-free healthy controls and their relationship with comorbidities and medications in use.

**Methods:** We measured plasma neurotrophic factor (BDNF, NGF e GDNF) concentration by an enzyme linked immunosorbent assay methods in 74 subjects, including 21 drug-free healthy controls, 53 patients with bipolar disorder, type I (19 euthymic patients and 34 in current maniac episode). At the time of the study, no one the subjects were in treatment with corticosteroids, antibiotics or anti-inflammatory for at least four weeks.

**Results:** Compared to healthy controls, plasma concentrations GDNF ( $p=0,395$ ) and NGF ( $p=0,795$ ) there's no significant difference in the patients group. Plasma BDNF concentrations, compared to healthy controls, were significantly increased in patients with mania and euthymia ( $p=0,001$ ) with no significant difference among them. Drug treatments, comorbid psychiatric disorders, clinical disorders, age, years of study, maniac symptoms or psychosis had no effect on elevated circulating BDNF in affective patients. BDNF was elevated only in those patients in bipolar disorder whose first episode of humor was at least 10 years previous at the study ( $p=0,049$ ).

**Conclusions:** Present results demonstrated reduced circulation plasma BDNF levels in patients with BD, for the first time, mainlining in patients with longer than 10 years since the first episode of humor. Our findings suggest the role of BDNF in the pathophysiology of BD, like other findings in literature.

**Key-words:** Bipolar disorder; mania; euthymia; neurotrophic factor; BDNF; GDNF; NGF.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

5-HT- Serotonina

AC- Adenilato ciclase

BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro

BDNF<sup>-/-</sup> - Supressão gênica completa do BDNF

BDNF<sup>+/-</sup> - Supressão gênica parcial do BDNF

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª. Edição

COEP – Conselho de ética em pesquisa

CREB - “cAMP response element binding”

C- Controle

DPM - Desvio-padrão na média

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª. Edição

ELISA - Técnica de imunensaio

ECT- Eletroconvulsoterapia

GDNF- Fator neurotrófico derivado da glia

Ham-D - Escala de Depressão de Hamilton

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HGIP – Hospital Governador Israel Pinheiro

IPSEMG – Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais

LTD- Depressão de longa duração

LTP- Potenciação de longa duração

MAPK - “mitogen-activated protein kinase”

Mini-Plus - Mini-International Neuropsychiatric Interview – versão plus

N- Número de pacientes

NA- Não avaliado

NGF- Fator de crescimento neuronal

NT- Neurotrofina

P – Paciente

PCR- Reação em cadeia da polimerase

PKA - Proteína cinase A

pró-BDNF- precursor BDNF

SNC- Sistema nervoso central

Trk- Receptor tirosina-cinase

TBH Transtorno Bipolar do Humor

TAG - Transtorno de ansiedade generalizada

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Val66Met- substituição de guanina por adenosina, no nucleotídeo 196, do pró-BDNF, resultando em troca do aminoácido valina por metionina no códon 66 da proteína de pró-BDNF.

YOUNG - Escala de mania de Young

## LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio depressivo

TABELA 02. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio maníaco

TABELA 03. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio hipomaníaco

TABELA 04. Estudos avaliando BDNF em sangue periférico (plasma e/ou soro) de pacientes com TBH

TABELA 05. Estudos avaliando expressão de BDNF em populações linfocitárias de pacientes bipolares

TABELA 06. Características sócio-demográficas da população estudada

TABELA 07. Comorbidades psiquiátricas da população estudada

TABELA 08. Características clínicas dos pacientes bipolares

TABELA 09. Comorbidades clínicas dos pacientes bipolares

TABELA 10. Medicamentos em uso pelos pacientes bipolares

TABELA 11. Comparação de variáveis sócio-demográficas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis categóricas)

TABELA 12. Comparação de variáveis sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis contínuas)

TABELA 13. Comparação de comorbidades psiquiátricas e clínicas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis categóricas)

TABELA 14. Comparação dos níveis plasmáticos dos fatores neurotróficos entre pacientes bipolares e controles saudáveis

TABELA 15. Comparação dos níveis plasmáticos de fatores neurotróficos entre pacientes bipolares em episódio maníaco, em eutimia e controles saudáveis

TABELA 16. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos

TABELA 17. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares em eutimia e em mania categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e uso de medicamentos

TABELA 18. Correlações entre BDNF e variáveis contínuas

## **LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS**

GRÁFICO 01. Comparação dos níveis plasmáticos de NGF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia

GRÁFICO 02. Comparação dos níveis plasmáticos de GDNF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia

GRÁFICO 03. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia

## SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA .....	15
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	16
2.1. INTRODUÇÃO.....	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR.....	21
2.3 BASES NEUROBIOLÓGICAS.....	22
2.3.1 Genética.....	22
2.3.2 Neuroanatomia.....	23
2.3.3 Mecanismos intracelulares .....	24
2.4 NEUROTROFINAS.....	25
2.4.1 BDNF: vias de sinalização e ação biológica .....	26
2.5 BDNF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR.....	29
2.6 NGF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR.....	35
2.7 GDNF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR.....	35
3. OBJETIVOS.....	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	38
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	38
4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA .....	39
4.4.1 Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus) .....	39
4.4.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D) .....	39
4.4.3 Escala de mania de Young (YOUNG) .....	40

4.5 AVALIAÇÃO DE FATORES NEUROTRÓFICOS.....	41
4.5.1 Coleta do sangue periférico.....	41
4.5.2 Análise de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e GDNF) .....	41
4.6 PROCEDIMENTOS.....	42
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	43
5. RESULTADOS.....	44
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	45
5.2 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES BIPOLARES NAS DISTINTAS FASES DA DOENÇA COM CONTROLES SAUDÁVEIS.....	49
5.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FATORES NEUROTRÓFICOS.....	53
6. DISCUSSÃO.....	59
7. CONCLUSÕES.....	65
ANEXOS.....	78
ANEXO A. Escala de Hamilton para avaliação de depressão (HAM-D).....	79
ANEXO B. Escala de Young para avaliação de mania (YOUNG).....	85

## 1 JUSTIFICATIVA

O transtorno bipolar do humor (TBH) é uma síndrome psiquiátrica de prevalência elevada, associada a altas taxas de recorrência, incapacidade funcional e gastos financeiros elevados ao sistema de saúde. O arsenal terapêutico não provê controle adequado e o prognóstico é insatisfatório. Apesar dos avanços dos métodos de pesquisa em psiquiatria biológica, seu mecanismo fisiopatológico e evolução ainda permanecem desconhecidos.

Evidências científicas recentes têm demonstrado o envolvimento dos fatores neurotróficos na fisiopatologia do TBH. Fatores neurotróficos são substâncias neuroquímicas com papel de auxiliar na sobrevivência, crescimento e maturação do sistema nervoso central. Os dados ainda são limitados devido à grande variedade de comorbidades clínicas, psiquiátricas, episódios do humor e evolução da doença.

A intenção deste trabalho é investigar o perfil dos fatores neurotróficos em pacientes bipolares contribuindo para um maior esclarecimento nos mecanismos envolvidos com o TBH. Avaliaremos os níveis plasmáticos de BDNF, NGF e GDNF em pacientes bipolares, em acompanhamento médico no Hospital Governador Israel Pinheiro e em controles saudáveis da comunidade. Pretendemos caracterizar as variações desses marcadores biológicos conforme o estágio do TBH e verificar se há associação com variáveis clínicas.

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### 2.1. INTRODUÇÃO

Humor é definido como o tônus afetivo do indivíduo. O humor é a disposição afetiva que penetra na experiência psíquica do sujeito, modificando o impacto das experiências reais vivenciadas (DALGALARRONDO, 2000). Afeto é definido como o componente emocional de uma idéia ou pensamento. Pessoas em seu cotidiano apresentam uma grande variedade de alterações em seu humor, assim como no repertório da expressão afetiva, mantendo o controle dos humores e afetos. Os transtornos do humor constituem um grupo de condições clínicas caracterizadas pela perda do controle dos humores e afetos. Podem ser subdivididos em transtorno bipolar do humor e depressão maior (DALGALARRONDO, 2000).

O transtorno bipolar do humor (TBH) é uma síndrome psiquiátrica clássica e tem sido relatada em diversas culturas. Os termos mania e melancolia já eram descritos por volta de 400 a. C. por Hipócrates para caracterizar alterações do estado mental (SADOCK E SADOCK, 2007). Em 1899, Emil Kraepelin, reuniu sob o termo de psicose maníaco-depressiva um conjunto de formas clínicas caracterizadas por alteração primária do tom afetivo, perturbações específicas do curso do pensamento e da psicomotricidade, e tendência à recidiva. Adotou, portanto, um ponto de vista unitário, considerando que tal quadro abrangia os estados melancólicos, a mania unitária e os quadros circulares (DOYLE, 1956). Em 1957, Karl Leonhard propôs a divisão em psicoses monopulares e bipolares. Pacientes com psicoses monopulares exibiam quadros como mania, melancolia e depressões unitárias. Psicoses bipolares eram constituídas pela doença maníaco-depressiva e pelas psicoses ciclóides. A classificação atual do DSM-IV e CID 10 foram baseadas, em parte, nestes conceitos clássicos (DEL PORTO, 2004).

Depressão pode ser definida como uma alteração primária do humor no sentido da tristeza ou da angústia. Observa-se dificuldade e até mesmo inibição dos processos psíquicos e da mobilidade. Podem associar-se idéias delirantes, compatíveis ou não, com o fundo afetivo (DOYLE, 1956).

A melancolia é caracterizada por um alheamento da realidade e lentificação da atividade psicomotora, até mesmo flexibilidade cética. A palavra torna-se impregnada de tristeza e os



gestos pobres. São observados freqüentemente insônia, inapetência e perda de peso (DOYLE, 1956).

O quadro maníaco consiste em alteração primária do humor com sentimentos de alegria ou de cólera. Há aceleração do tempo psíquico e de atos motores. O pensamento revela uma disposição otimista e expansiva. A atividade verbal mostra-se intensa, rápida e ao discurso transparece fuga de idéias. Os processos associativos realizam-se velozmente e o limite entre as idéias mostra-se superficial e frouxo, predominando as associações por continuidade e por simples assonância. A atenção espontânea exagera-se em detrimento da voluntária. A distrabilidade é freqüente. Podem ser encontradas idéias delirantes de supervalorização pessoal, temas de grandeza, intervenção ou reforma social (DOYLE, 1956). Quadros de menor intensidade são denominados hipomania.

Os critérios diagnósticos, segundo DSM-IV TR para depressão, mania e hipomania são apresentados abaixo:

**Tabela 01. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio depressivo**

A) No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o período mínimo de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior. Pelo menos um dos sintomas deve ser: (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

**Nota:** Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral, alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

2) acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (exemplificado por mais de 5% do peso corporal em 1 mês). Poder ser considerado diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.

4) insônia ou hipersonia quase todos os dias;

5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias. Observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento.

6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7) sentimento de inutilidade, culpa excessiva ou inadequada (pode ser delirante), quase todos os dias. Não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente.

8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias. Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.

9) pensamentos de morte recorrente. Ideação suicida recorrente sem um plano específico. Tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.

C) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, exemplificado por hipotireoidismo.

E) Os sintomas não são mais bem explicados por luto. Os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

**Tabela 02. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio maníaco**

---

A) Um período distinto, durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. A duração é mínima de 1 semana ou qualquer duração se a hospitalização for necessária.

---

B) Durante o período de perturbação, três ou mais dos seguintes sintomas persistiram e estiveram presentes em grau significativo. No caso de humor irritável são necessários pelo menos quatro dos sintomas abaixo:

---

1) auto-estima inflada ou grandiosidade.

---

2) necessidade de sono diminuída, exemplificado por sentir-se descansado com 3 horas de sono.

---

3) mais loquaz que o habitual ou pressão por falar.

---

4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo.

---

5) distrabilidade, isto é, atenção desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes.

---

6) aumento da atividade dirigida a objetivos, socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente. Pode ser considerada agitação psicomotora.

---

7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas. Exemplificado por envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos.

---

C) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.

---

D) A perturbação deve ser suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais, nos relacionamentos costumeiros ou para exigir a hospitalização. Pode ser marcado pela presença de características psicóticas.

---

E) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, exemplificado por hipertireoidismo.

---

**Tabela 03. Critérios do DSM-IV-TR para definição de episódio hipomaníaco**

---

A) Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durante todo o tempo, ao longo de um período mínimo de 4 dias. É nitidamente diferente do humor habitual não deprimido.

---

B) Durante o período de perturbação, três ou mais dos seguintes sintomas persistiram e estiveram presentes em grau significativo. No caso de humor irritável são necessários pelo menos quatro dos sintomas abaixo:

---

1) auto-estima inflada ou grandiosidade.

---

2) necessidade de sono diminuída, exemplificado por sentir-se descansado com 3 horas de sono.

---

3) mais loquaz que o habitual ou pressão por falar.

---

4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo.

---

5) distrabilidade, isto é, atenção desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes.

---

6) aumento da atividade dirigida a objetivos, socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente. Pode ser considerada agitação psicomotora.

---

7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas. Exemplificado por envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos.

---

C) O episódio está associado com uma inequívoca alteração do funcionamento, não característica do indivíduo quando assintomático.

---

D) A perturbação do humor e a alteração no funcionamento são observáveis por terceiros.

---

E) O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social, ocupacional ou para exigir a hospitalização. Não existem características psicóticas.

---

F) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, exemplificado por hipertireoidismo.

---

Pacientes que apresentam o diagnóstico de TBH devem apresentar pelo menos um episódio de mania ou hipomania ao longo da vida. Importante ressaltar que tal quadro não é secundário a uma doença clínica preexistente (ex: hipertireoidismo), abuso de substâncias (ex: anfetaminas) ou efeito de medicação (ex: corticosteróides). A síndrome na qual se evidencia pelo menos um episódio de mania é denominada TBH tipo I. A síndrome na qual se observa exclusivamente episódios de hipomania é denominada TBH tipo II. Os pacientes com TBH tipo I e tipo II podem apresentar quadros depressivos durante o curso do transtorno (DSM-IV TR, 2004).

## **2.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR**

O TBH tipo I tem prevalência de cerca de 1% da população mundial e não há diferenças entre o gênero masculino e feminino (BELMAKER, 2004, KESSLER et al, 2007). O TBH tipo II afeta entre 1,1 e 5% da população mundial, sendo mais prevalente no sexo feminino (BENAZZI et al, 2007, KESSLER et al, 2007). A idade média de início dos sintomas ocorre principalmente entre 15 e 19 anos (KUPFER et al, 2002). Cerca de 54% dos pacientes apresentam inicialmente episódio depressivo (KUPFER et al, 2002).

Em uma coorte realizada por Kupfer et al. (2002) envolvendo 2.839 pacientes com diagnóstico de TBH, com idade média de 40,1 anos os autores observaram que dois terços dos pacientes eram divorciados ou nunca tinham se casado. Neste mesmo estudo, 90% dos pacientes tinham pelo menos 11 anos de estudo, entretanto cerca de 65% eram desempregados, fato que reflete o comprometimento da doença.

O transtorno é associado à grande morbidade. Judd et al. (2003) realizaram um estudo prospectivo por cerca de 12 anos acompanhando 135 pacientes TBH tipo I e 71 com TBH tipo II. Os pacientes foram avaliados semestralmente nos primeiros 5 anos e anualmente após 5 anos. Os pesquisadores observaram que tais pacientes apresentavam alterações de humor em 46,6% (TBH tipo I) e 65,8% (TBH tipo II), durante o tempo de duração do estudo.

Entre 50 e 70% dos pacientes apresentam algum tipo de comorbidade psiquiátrica (KRISHNAN et al, 2005). Destacam-se entre elas: abuso de álcool (30 a 69%), abuso de substâncias (14 a 60%), transtornos ansiosos (49 a 92%), transtorno obsessivo-compulsivo

(21%), transtorno de pânico (20,8%), transtornos de personalidade (29 a 38%) (KRISHNAN et al, 2005).

Em 2008, Guo et al. (2008), realizaram uma coorte retrospectiva envolvendo 67.862 pacientes com diagnóstico de TBH ou ciclotimia. Os pesquisadores observaram que, entre os pacientes: 6,5% cursavam com abuso de álcool; 5,7% com abuso de outras substâncias; 39,4% com transtornos ansiosos; 2,1% com desordens de controle de impulso; 3,7% com transtornos de personalidade; 1,2% com transtornos alimentares e 48% com algum tipo de outra doença psiquiátrica.

Pacientes bipolares também cursam com elevadas taxas de comorbidades clínicas. Beyer et al. (2005) em um estudo envolvendo 1379 pacientes bipolares, tipo I, com idade média de 32,8 anos, observaram que pelo menos 44% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade clínica concomitante. Guo et al. (2008) observaram a prevalência de diabetes mellitus (7,7%), hipertensão arterial sistêmica (19,1%), doença pulmonar obstrutiva crônica (3,4%), doença cardiovascular (2,6%), artrite reumatóide (2,5%), obesidade (6,2%), em pacientes com TBH.

## **2.3 BASES NEUROBIOLÓGICAS**

As bases neurobiológicas entre TBH as interações ambientais e fatores inerentes que criam uma vulnerabilidade para as alterações do humor ainda permanecem desconhecidas.

### **2.3.1 Genética**

Cerca de 50% dos pacientes bipolares tem em sua família algum membro acometido com a doença (BELMAKER, 2004, KUPFER et al, 2002). Estudos envolvendo gêmeos monozigóticos apontam uma concordância entre 40 e 80% e entre 10 e 20%, envolvendo gêmeos dizigóticos (BELMAKER et al, 2004). Reconhece-se a relevância da contribuição genética, sendo descrita herdabilidade de até 84% (MERIKANGAS et al, 2002). Entre os genes candidatos, destacam-se aqueles relacionados a sistemas de neurotransmissores, sobretudo a serotonina (SLC6A4 e TPH2), dopamina (DRD4 e SLC6A3), glutamato (DAOA e DTNBP1) e

de crescimento neuronal (BDNF) (CARTER et al, 2007, SERRETI et al, 2008). Apesar da reconhecida base genética, a presença de agentes estressores está associada a um aumento na suscetibilidade individual de cada pessoa para o risco de um quadro de humor inicial.

### 2.3.2 Neuroanatomia

Durante séculos, o estudo do funcionamento cerebral esteve restrito a avaliações indiretas e limitadas. Com o advento da tomografia computadorizada e, posteriormente, novas técnicas de imagem, iniciaram uma série de métodos capazes de avaliar o cérebro humano *in vivo* e de forma não-invasiva, promovendo uma mudança na investigação da fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos.

Estudos de neuroimagem estrutural têm demonstrado alterações em regiões cerebrais que podem estar envolvidas na regulação do afeto. Konarski et al. (2008) em revisão sistemática a literatura, encontraram como achados mais consistentes em pacientes bipolares diminuição do córtex pré-frontal, principalmente em região dorso-lateral, córtex orbitofrontal, região subgenua e regiões ventrais e dorsais do córtex anterior do cíngulo. Foi observado ainda um aumento relativo dos ventrículos (MANJI et al, 2000), sem alterações no volume cerebral global (KONARSKI et al, 2008). Bipolares adolescentes apresentam diminuição do volume da amígdala, entretanto, bipolares em idade adulta, evidenciam aumento e hiperatividade (KONARSKI et al, 2008). Os dados são limitados e/ou conflitantes em relação a alterações cerebelares, lobo temporal, hipocampo e tálamo (KONARSKI et al, 2008).

As regiões citadas estariam relacionadas principalmente com organização da memória de trabalho, integração de domínios cognitivos, regulação de estímulos inibitórios para regiões da amígdala e mecanismos de recompensa, regulação do afeto, regulação de respostas autonômicas ao estresse e regiões associadas ao processamento de impulsos e déficit atencionais. Sintomas como mudanças de humor, labilidade emocional e distrabilidade também seriam resultantes das mesmas alterações anatômicas.

Estudos neuropatológicos *post-mortem* em pacientes bipolares não têm evidenciado perda neuronal em comparação a controles, entretanto, sugere-se alterações na densidade e número de células gliais (SANCHES et al, 2008). Os estudos são escassos e dados limitados, principalmente

por variáveis que podem ser conflitantes tais como abuso de substâncias, artefatos secundários a mortes violentas (suicídio) e a dificuldade de se encontrar uma amostra de controles a tais pacientes (SANCHES et al, 2008).

### **2.3.3 Mecanismos intracelulares**

Atualmente as pesquisas têm se voltado para o estudo de mecanismos complexos intracelulares, que envolvem segundos mensageiros, regulação da expressão gênica e síntese de fatores neurotróficos associados à fisiopatogenia do TBH. Os primeiros estudos foram realizados em amostras de urina e fluido cérebro-espinhal. Eram primordialmente voltados para diversos neurotransmissores e em especial para aminas biogênicas devido a sua extensa distribuição no sistema límbico e sua possível associação com a regulação de sono, apetite, atividades prazerosas, função sexual, endócrina e emoções tais como medo e raiva (BELMAKER, 2004, MANJI et al, 2003). Todavia, os resultados não se mostraram replicáveis e até mesmo incapazes de explicar a constelação de sintomas neurovegetativos e psicomotores associados a tal quadro.

Recentemente, o principal foco de estudo tem sido neurotransmissores e receptores de superfície de células que interagem com sinalizadores da cascata intracelular (MANJI et al, 2003). As evidências apontam para associação do TBH com o sistema de segundos mensageiros como parte das alterações neurobiológicas de tal doença. As principais vias envolvidas são do AMPc, do PIP<sub>2</sub> e do aumento da atividade das proteínas G. Estas vias agiriam através da regulação da síntese de DNA com conseqüente modificação de proteínas envolvidas na plasticidade sináptica, neurogênese e conformação do citoesqueleto (FREY et al, 2004).

Os componentes da cascata intracelular agiriam, portanto, em uma complexa rede recebendo, integrando e respondendo a sinais, regulando as diversas funções vegetativas, alterações psicológicas e hormonais associadas à constelação de sintomas observados em pacientes bipolares (MANJI et al, 2003). Este efeito bioquímico pode ser observado particularmente em certas características clínicas do TBH, tais como início na adolescência (KUPFER et al, 2002), recorrência de episódios no período pós-parto (CHAUDRON et al, 2003) e novos episódios de humor ocasionados em resposta a administração exógena de glicocorticóides (BROWN et al, 2001, DABAN et al, 2005).



As ações dos principais estabilizadores de humor (lítio e ácido valpróico) em diversos destes mecanismos intracelulares corroboram, ainda mais, com esta teoria. Sugere-se que os efeitos agudos e crônicos destes fármacos desencadeiam uma cascata de eventos intracelulares capazes de alterar a síntese protéica, produzindo mecanismos de alterações em fatores neurotróficos com conseqüente reparação da plasticidade sináptica e restauração da transmissão nervosa (FREY et al, 2004, MANJI et al, 2003, ZARATE et al, 2006).

## **2.4 NEUROTROFINAS**

Os fatores neurotróficos compõem duas principais famílias: a das neurotrofinas (NTs) e a do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), cujos componentes podem atuar de forma isolada ou conjuntamente nos processos de regeneração das fibras nervosas lesadas. NTs são uma família de proteínas que regulam diversos aspectos do desenvolvimento e funções neuronais, incluindo a formação de sinapses e plasticidade sináptica (CHAO, 2003). Os principais componentes da família, entre os mamíferos, são o fator de crescimento neuronal (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), NT-3 e NT-4/5.

Na década de 50, Levi-Montalcini e Hamburger, em um experimento envolvendo glândulas salivares de cobaias descobriram a presença de uma substância que promovia o crescimento de neurônios do gânglio sensorio e do sistema nervoso simpático a qual denominaram NGF (COWAN, 2001), dando início as pesquisas envolvendo neurotrofinas.

As NTs são inicialmente produzidas como precursores “pró-neurotrofinas” (30-35 kDa), que são clivadas posteriormente, transformando-se em proteínas diméricas, não covalentes, com o peso de 12kDa (CHAO, 2003). A ação celular das neurotrofinas é mediada por dois tipos de receptores, o p75 e os receptores da família Trk (tirosina cinase). As diferentes NTs demonstram afinidade específica para certos tipos de receptores: NGF combina-se preferencialmente com Trk A; BDNF e NT-4/5 com Trk B; NT-3 com Trk C. A combinação de específicas NTs com seus receptores inicia um processo de dimerização, transfosforilação dos resíduos de tirosina intracitoplasmáticos e a ativação dos domínios cinase. Os resíduos fosforilados têm a função de iniciar um processo de recrutamento de proteínas intracitoplasmáticas específicas com

conseqüente modificação da expressão gênica, síntese protéica (POO, 2001) e até mesmo apoptose celular (CHAO, 2003).

O papel das NTs tem sido de extremo interesse, especialmente no que tange a pesquisas envolvendo doenças neuropsiquiátricas. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), tem se mostrado a principal NT de interesse em pesquisas envolvendo transtornos de ansiedade (JIANG et al, 2005), depressão unipolar (AYDEMIR et al, 2005, GONUL et al, 2005), doença de Alzheimer (SCHINDOWISKI, 2008) e esquizofrenia (REIS et al, 2008, TAN et al, 2005).

#### **2.4.1 BDNF: vias de sinalização e ação biológica**

O estudo da expressão das neurotrofinas em neurônios tem dado importância especial ao BDNF devido à sua capacidade de modulação da plasticidade sináptica. O BDNF foi a segunda NT a ser descoberta. Os efeitos produzidos pelo BDNF podem variar conforme a fase do desenvolvimento. No início da fase fetal, o BDNF é importante para a formação e maturação dos neurônios em geral. Na fase adulta, tem papel fundamental no processo de consolidação da memória episódica (POST, 2007). O BDNF tem produção aumentada no ser humano até por volta dos 40 anos, apresentando queda após essa idade (KATOH-SEMBA et al, 2007). As modificações na expressão do BDNF podem ocorrer por uma série de respostas a eventos tais como crises epiléticas (MARINI et al, 2007), uso de glicocorticóides (KUMAMARU et al, 2008), esteróides sexuais (BEGLIOUMINI et al, 2007), hipóxia cerebral (MARINI et al, 2007, TAPIA-ARANCIBIA et al, 2004) e exercícios físicos (LOU et al, 2008).

O gene que codifica o BDNF localiza-se no braço curto do cromossomo 11 e tem estrutura genômica complexa com pelo menos 4 regiões promotoras de sua transcrição. As regiões promotoras são diferentemente distribuídas por regiões cerebrais, tipos celulares e até mesmo estruturas neuronais (PATTABIRAMAN et al, 2005). Tsankova et al. (2007) observaram que a regulação gênica do BDNF poderia ser alterada por fatores tais como estresse crônico. O estresse crônico, em camundongos, resulta em alterações comportamentais, tais como maior reclusão social, revertido somente com tratamento crônico com antidepressivos, não sendo observado tal fato com o tratamento agudo. O mecanismo mediador do processo, segundo os autores, seriam modificações no gene do BDNF.

O polimorfismo do gene do BDNF mais estudado é a substituição de guanina por adenosina, no nucleotídeo 196, do pró-BDNF, resultando em troca do aminoácido valina por metionina no códon 66 da proteína de pró-BDNF, o Val66Met. Não é observada modificação da estrutura final da proteína decodificada, muito menos em sua concentração intra-neuronal (EGAN et al, 2003). Sugere-se que o polimorfismo estaria associado a alteração no tráfego intracelular e secreção do BDNF, com redução de cerca de 50% de BDNF produzido (MARTINOWICH et al, 2003).

Após a transcrição, o pró-BDNF é levado ao retículo endoplasmático, sendo então envolto pelo transgolgi e empacotado em vesículas secretórias. As vesículas podem ser agrupadas para liberação espontânea ou, mais frequentemente, liberadas frente a um estímulo (CHEN et al, 2006). O pró-BDNF secretado por neurônios (substância negra, amígdala, hipotálamo, cerebelo e córtex cerebral), e células de Schwann, é posteriormente convertido em BDNF maduro por proteases extracelulares (tais como plasmina e fator ativador de plasminogênio extracelular) (PANG et al, 2004). O pró-BDNF, além de regular a liberação de BDNF maduro, também tem a capacidade de ligar-se ao receptor p75, acarretando em apoptose celular, assim como de promover a regulação da depressão de longa duração (LTD) hipocampal (KANDEL, 2001, REICHARDT, 2006).

O BDNF é considerado molécula essencial no mecanismo de formação de potenciação de longa duração (LTP), mecanismo essencial na aprendizagem e memória. O LTP é um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica. O LTP é um processo ocasionado após estímulo repetido de mesma intensidade e duração. O processo de um estímulo na membrana sináptica promove a ativação da adenilato ciclase (AC), que converte o ATP no segundo mensageiro AMPc. O estímulo repetido promove a translocação para o núcleo da subunidade catalítica, da PKA (proteína cinase A) que recruta, desta forma, a MAPK (mitogen-activated protein kinase). No núcleo, a PKA e MAPK fosforilam e ativam a AMPc responsivo ao CREB (cAMP response element binding) e removem a ação repressiva do CREB-2, um inibidor do CREB-1. O CREB-1, por sua vez, ativa vários alvos, entre eles o BDNF que acaba por ocasionar mudanças estruturais que resultam no crescimento de novas conexões sinápticas (BRAMHAM e MESSAOUDI, 2005; KANDEL, 2001, LOU et al, 2008).

A ação do BDNF ocorre através de sua ligação aos receptores denominados Trk-B, promovendo uma cascata de sinalizadores intracelulares e de transcrição em vários sistemas

neuroquímicos (MAPK, PI3-K, PLC) (REICHARDT, 2006). A ativação do Trk-B e p75 promove e suprime, respectivamente, o crescimento dendrítico, assim como uma potenciação ou depressão sináptica. Esse balanço entre as ligações BDNF-TrkB e pró-BDNF-p75 são importantes para as alterações das estruturas sinápticas e densidade das espículas dendríticas (LU et al, 2005). Este balanço é fundamental para a chamada plasticidade sináptica.

Estudos em camundongos têm elucidado a importância do BDNF, principalmente através da remoção genética de uma cópia do gene que o codifica (modelos animais “knock-out”). A supressão gênica completa do BDNF (BDNF<sup>-/-</sup>) impede o conceito de progredir o desenvolvimento além da fase embrionária. A depleção do BDNF após o nascimento ocasiona extrema dificuldade de aprendizado e memória. A depleção na vida adulta, por sua vez, ocasiona em diminuição da LTP (LINNARSON et al, 1997). Consistentemente com tais dados, camundongos BDNF<sup>+/-</sup> são incapazes de se orientarem em labirintos (LINNARSON et al, 1997), apresentam diminuição de neurogênese e tamanho do hipocampo (LEE et al, 2002), assim como uma variedade de alterações neuroquímicas e comportamentais incluindo diminuição de serotonina (5-HT) em associação com agressividade e hiperfagia (LYONS et al, 1999).

Em adição às variações genéticas, são também encontradas influências ambientais, sejam elas agudas ou crônicas, afetando os níveis de BDNF cerebrais. Roceri et al. (2007) observaram que um dia de privação materna em ratos, resulta em diminuição nos níveis de BDNF no hipocampo. O estresse prolongado resulta em déficits persistentes no hipocampo e regiões corticais (ROCERI et al, 2004).

Portanto, o BDNF é a neurotrofina mais vastamente distribuída no SNC (MURER et al, 2001) e tem capacidade de regular diversas funções biológicas tais como crescimento axonal e conectividade, mediação do processo de sobrevivência e apoptose neuronal, além de participar na resposta local a diversos estressores neuronais e ambientais (QIAN et al, 2007).

O BDNF promove, ainda, a sobrevivência de vários neurônios do SNC incluindo hipocampus e corticais (GOSH et al, 1994, LINDHOM et al, 1996), colinérgicos (ALDERSON et al, 1990), dopaminérgicos (HYMAN et al, 1991) e serotoninérgicos (RUMAJOGEE et al, 2004). Essa multiplicidade de ações em diferentes tipos de neurônios tem embasado pesquisas científicas associando as diversas doenças neuropsiquiátricas a alterações de BDNF.

## 2.5 BDNF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR

Em revisão sistemática à literatura, encontramos 10 estudos originais avaliando concentrações de BDNF e sua correlação com TBH. A partir das bases de dados MedLine foram buscados artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados no período de 1980 e fevereiro de 2008, com as seguintes palavras-chave: "bipolar disorder", "mania", "transtorno bipolar", "BDNF", "brain-derived neurotrophic factor", "neurotrophic factor", "neurotrophins" e "neurotrofinas".

Foram encontrados 5 estudos avaliando a concentração de BDNF no soro de bipolares. Dois estudos avaliaram pacientes em mania, encontrado diminuições nos níveis séricos em relação a controles (CUNHA et al, 2006, TRAMONTINA et al, 2009). Dois estudos avaliaram pacientes em episódios depressivos. Mackin et al. (2007) não encontraram alterações nos níveis séricos em comparação a controles saudáveis. Cunha et al. (2006) observaram diminuições nos níveis séricos em relação a controles saudáveis. Quatro estudos avaliaram níveis séricos em pacientes em eutimia. Cunha et al. (2006) observaram que pacientes em eutimia não apresentaram alterações dos níveis séricos. Monteleone et al. (2008) observaram diminuições dos níveis séricos em pacientes bipolares, tipo I e tipo II, em episódio de eutimia. Tramontina et al. (2009) observaram que pacientes em episódio maníaco apresentavam reduções dos níveis séricos de BDNF e após atingida a eutimia, os níveis séricos dos pacientes não diferiam dos controles. Curiosamente, Kauer-Sant'Anna et al. (2008) observaram que pacientes bipolares eutímicos com tempo de evolução de doença menor que 3 anos não demonstravam alteração dos níveis séricos, o grupo que apresentava tempo de evolução da doença maior que 10 anos, apresentavam diminuições em relação a controles. De nota, Cunha et al. (2006) descreveram correlação negativa entre os níveis de BDNF e a intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) e maníacos (YOUNG).

Foram encontrados 3 estudos avaliando níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares. Todos os estudos avaliaram pacientes em mania, sendo que em dois deles os autores descrevem diminuição nos níveis séricos em comparação a controles saudáveis (MACHADO-VIEIRA et al, 2007, PALOMINO et al, 2006). Yoshimura et al. (2006) observaram que bipolares tipo I, em mania não apresentavam diferenças em relação a controles. Neste mesmo estudo, ao se avaliarem pacientes bipolares deprimidos, os pesquisadores encontraram reduções

dos níveis plasmáticos de BDNF. Palomino et al. (2006) acompanharam os pacientes em primeiro episódio psicótico de internação hospitalar, com quadro de TBH, em mania durante um ano. Os pesquisadores observaram elevações nos níveis plasmáticos associadas à melhora clínica, entretanto os níveis plasmáticos mantinham-se diminuídos em relação aos controles. Curiosamente, Machado-Vieira et al. (2007) descreveram correlação negativa com a gravidade do episódio de mania (YOUNG), em pacientes não medicados.

Otsuki et al. (2008) avaliaram um grupo de 13 pacientes bipolares em episódio depressivo e não observaram diferenças estatísticas nos níveis de expressão de mRNA de BDNF, em leucócitos, em relação ao grupo controle.

Foram encontrados 2 estudos avaliando expressão de BDNF em populações linfocitárias de pacientes bipolares. Karege et al. (2004) observaram que a produção de BDNF era semelhante em pacientes bipolares e controles. Os autores observaram que pacientes bipolares apresentavam uma atividade elevada de PKA, frente a estímulo com AMPc, entretanto sua ligação com as subunidades regulatórias, apresentavam-se enfraquecidas. Os autores sugerem que a expressão do BDNF estaria ligada ao AMPc, mas não ao TBH.

Tseng et al. (2008) avaliaram a produção de BDNF em população linfocitária de 12 bipolares tipo I, em monoterapia com lítio, eutímicos há 3 anos, e compararam com 14 membros da família que não apresentavam doenças psiquiátricas, assim como 13 controles saudáveis. Os pesquisadores observaram que linfócitos de pacientes bipolares apresentavam diminuição na concentração de BDNF quando comparados aos demais grupos. Não havia diferenças estatísticas em relação a estes grupos. Após os linfócitos dos controles serem estimulados com lítio, a produção de BDNF dos pacientes bipolares mantinha-se diminuída, mostrando que apesar do lítio diminuir a produção de BDNF, pacientes bipolares mantinham níveis menores que controles.

Finalmente, Frey et al. (2006) desenvolveram um modelo de mania em ratos Wistar submetidos a tratamento com anfetamina por 7 dias. Esses animais apresentaram pequena, mas evidente, elevação nos níveis de BDNF no hipocampo, mesmo quando tratados com estabilizadores de humor (lítio e valproato).

Em resumo, há um pequeno número de estudos avaliando concentrações de BDNF em pacientes bipolares. Cinco estudos avaliaram pacientes em mania e em quatro deles observaram diminuições das concentrações de BDNF. Quatro estudos avaliaram pacientes em episódios depressivos, entretanto os resultados ainda são conflitantes. Três estudos avaliaram pacientes em

eutimia, porém os resultados ainda são inconclusivos. Salienta-se que a grande variabilidade de características dos pacientes pode ser um fator contribuinte para correta inferência do papel do BDNF no TBH.

**Tabela 04. Estudos avaliando BDNF em sangue periférico (plasma e/ou soro) de pacientes com TBH (continua)**

Estudo	TBH	Pc / Ct	Idade	Idade de Início	Tempo de Evolução	Episódios Mn/hipo	Episódios Depressão	Comorbidades clínicas	Comorbidades psiquiátricas	YOUNG	HAM	Medicações	BDNF	
Palomino et al, 2006	NA	14/12	23,7 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	Excluídos abuso de drogas ou retardo mental	NA	NA	NA	p<c	
Yoshimura et al, 2006	I	18 / 20	34 (15)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22 (5)	24 (6)	NA	Mania: p = c Depressão p<c	
Cunha et al, 2006	I	32/32	40,28 (11,9)	23,13 (11,38)	17,34 (11,88)	NA	NA	NA	NA	3,16 (5,44)	4,28 (4,16)	Estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos	Eutimia p=c	
		32/32	40,13 (12,6)	27,19 (10,87)	12,78 (9,62)	NA	NA	NA	NA	34,47 (7,06)	5,16 (3,39)		Mania p<c	
		21/32	40,71 (9,25)	21,24 (13,89)	19,5 (14,17)	NA	NA	NA	NA	5,10 (3,19)	22,81 (4,36)		Depressão p<c	
		30/30	22,4 (3,9)	20,2 (4,2)	2,1 (2,9)	1,8 (2,1)	1,1 (1,5)	Não	NA	1,53 (2,8)	3,6 (4,1)*		Estabilizadores de humor 83.3% (25) Antipsicóticos 76.7% (23) Antidepressivos 10% (3)	p=c
		I	30/30	41,4 (8,4)	27,2 (7,4)	13,9 (5,12)	7,15 (9,3)	6,2 (8,12)	Não	NA	3,8 (7,1)			3,8 (7,1)*
Machado-Vieira et al, 2007	I	30/30	26,0 (4,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36,9 (5)	NA	Não medicados	p<c	
Mackin et al, 2007	NA	20/14	48,6 (10,8)	NA	NA	NA	NA	Excluídos trauma encefálico, alterações neurológicas	Exluído abuso atual de drogas e álcool	3,6 3,8	18,1 9,9**	NA	p = c	



**Tabela 04. Estudos avaliando BDNF em sangue periférico (plasma e/ou soro) de pacientes com TBH (conclusão)**

Estudo	TBH	Pc / Ct	Idade	Idade de Início	Tempo de Evolução	Episódios Mn/hipo	Episódios Depressão	Comorbidades clínicas	Comorbidades psiquiátricas	YOUNG	HAM	Medicações	BDNF
Monteleone et al, 2008	I	17/22	46.6 (9.4)	25.7 (6.4)	20.0 (12.9)	NA	6.5 (4.6)	NA	1 TOC, 1 TP	1.7 (2.2)	1.4 (1.9)	8 pc estavam em uso de	p < c
	II	11/22	42.8 (13.7)	33.8 (12.0)	8.3 (6.8)	NA	3.9 (3.2)		2 bulimia, 2 TP, 1 agorafobia	1.5 (1.7)	1.0 (1.8)	estabilizadores de humor	p < c
Otsuki et al, 2008	NA	13 / 28	55.5 (3.5)	NA	NA	NA	NA	Excluídas	NA	NA	24.6 (1.1) *	Antidepressivos (9/13), estabilizadores de humor (10/13)	p = c
		29/28	53.6 (2.6)	NA	NA	NA	NA	Excluídas	NA	NA	2.9 (0.2) *	Antidepressivos (14/29), estabilizadores de humor (27/29)	p = c
Tramontina et al, 2009	I	10/10	34,9 (13,8)	23,6 (6,02)	11 (10,74)	NA	NA	Excluídas	NA	26,20 (9,55)	4,20 (3,19)	Estabilizadores de humor, antipsicóticos, ECT	p < c

Legenda: \* Hamilton-21

\*\* Hamilton-17

NA- Não avaliado

ECT- Eletroconvulsoterapia

p; paciente

c; controle

↓ diminuição

**Tabela 05. Estudos avaliando expressão de BDNF em populações linfocitárias de pacientes bipolares**

Estudo	TBH	Pc / Ct	Idade	Idade de Início	Tempo de Evolução	Episódios Mn/hipo	Episódios Depressão	Comorbidades clínicas	Comorbidades psiquiátricas	YOUNG	HAM	Medicações	BDNF
Karege et al, 2004	NA	10/10	37 (6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p = c
Tseng et al, 2008	I	12/13	42.9 (9.2)	24.0 (9.2)	NA	NA	NA	NA	N	NA	NA	Lítio	p < c

Legenda: NA- Não avaliado  
p; paciente  
c; controle

## **2.6 NGF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR**

O NGF (nerve growth factor) foi o primeiro fator neurotrófico descoberto por Levi-Montalchini em 1951, apresentando elevada produção no córtex, hipocampo, pituitária e medula espinhal. Tem característica de promover a sobrevivência de neurônios sensoriais primários, assim como neurônios simpáticos e colinérgicos do gânglio basal e proteção contra neurodegeneração (SHOVAL E WEIZMAN, 2005). Seu papel tem sido alvo de pesquisas em doenças inflamatórias, autoimunes e condições alérgicas. O papel do NGF em transtornos neuropsiquiátricos esta voltado, principalmente para o estudo de esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson (HELLWEG et al, 1998; VALENZUELA et al, 2007, ZIEGENHORN et al, 2006) . O papel do NGF no TBH ainda não foi estudado.

## **2.7 GDNF E TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR**

O GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) é considerado um dos mais potentes fatores neurotróficos de neurônios dopaminérgicos, largamente encontrado nas regiões cerebrais, principalmente em regiões do estriato e áreas prosencefálicas (AIRAKSINEN E SAARMA, 2002). O GDNF é inicialmente produzido na forma de um precursor e sua ativação ocorre, provavelmente por clivagem proteolítica. Apesar dos recentes avanços, as informações a respeito da regulação gênica, os mecanismos de secreção do GDNF e ativação de seus precursores ainda é muito limitada (AIRAKSINEN E SAARMA, 2002).

O GDNF apresenta como característica a capacidade de exercer efeito neuroprotetor na população de neurônios periféricos e centrais (AIRAKSINEN E SAARMA, 2002). Exerce papel fundamental no desenvolvimento e manutenção de células gliais, serotoninérgicas e dopaminérgicas (DUCRAY et al, 2006). Outro papel importante apontado pela ação do GDNF é a regulação de vias noradrenérgicas e GABA-érgicas (SARABI et al, 2000).

O papel do GDNF em desordens neurodegenerativas como doença de Parkinson e Alzheimer tem sido investigado há cerca de uma década, entretanto em desordens de humor as pesquisas ainda são recentes. Foram encontrados 3 estudos avaliando níveis de GDNF em pacientes bipolares.

O primeiro estudo foi realizado por Takebayashi et al. (2005). Neste estudo, os autores quantificaram a concentração sérica do GDNF em indivíduos portadores de transtorno do humor (depressão unipolar e TBH) em remissão dos sintomas e em uso de psicofármacos (antidepressivos e/ou estabilizadores de humor). Os autores encontraram que as concentrações de GDNF eram inferiores nos indivíduos com transtornos de humor quando comparados com os controles saudáveis (depressão unipolar,  $p < 0.01$ ; TBH,  $p = 0.01$ ), entretanto, sem observar diferenças entre os grupos de pacientes.

Rosa et al. (2006) avaliaram 44 pacientes bipolares, não medicados, em diferentes episódios de humor (mania, depressão e eutímia) e compararam com 14 controles saudáveis e compararam níveis séricos de BDNF, observando elevações em pacientes em episódios depressivos ( $p < 0,01$ ) e maníacos ( $p < 0,01$ ), sem encontrar diferenças em pacientes eutímicos quando comparados a controles saudáveis.

Otsuki et al. (2008), avaliaram 42 indivíduos bipolares, medicados com estabilizadores de humor e/ou antidepressivos, em episódios depressivos e eutímicos e compararam com 28 controles saudáveis e 60 pacientes com diagnóstico de depressão unipolar corrente ou em remissão e avaliaram níveis de expressão de GDNF (medido por PCR) e observaram diminuição somente em pacientes deprimidos unipolares em comparação com controles saudáveis ( $p < 0,01$ ).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma avaliação transversal da concentração de fatores neurotróficos de pacientes com diagnóstico de TBH.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar a amostra de pacientes com TBH quanto a dados sócio-demográficos e clínicos, comparando-os com controles saudáveis;
- Verificar a frequência de outros transtornos psiquiátricos em pacientes com TBH e compará-la com controles saudáveis;
- Correlacionar a fase do TBH (mania e eutimia) com características sócio-demográficas e clínicas;
- Avaliar os níveis plasmáticos de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF) em pacientes com TBH e compará-los com controles saudáveis;
- Comparar os níveis plasmáticos de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF) em pacientes com TBH em diferentes fases (mania e eutimia);
- Correlacionar os níveis plasmáticos de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF) em pacientes com TBH com variáveis clínicas e sócio-demográficas.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo transversal envolvendo 53 pacientes com diagnóstico de TBH em tratamento no Serviço de Psiquiatria (Ambulatório, Hospital Dia, Internação) do Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência do Estado de Minas Gerais (HGIP-IPSEMG), assim como 21 controles saudáveis da comunidade. O diagnóstico de TBH foi realizado por 2 psiquiatras de acordo com os critérios do DSM-IV. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética do IPSEMG e da UFMG.

### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Diagnóstico de TBH tipo I, em fase de mania ou eutimia;
- Idade maior que 18 anos;
- Assinar o Termo de Livre Esclarecimento para entrada no estudo.

### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Diagnóstico de TBH tipo I, em fase depressiva ou mista;
- Uso atual (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticóide;
- Presença de demência definida segundo critérios clínicos do DSM-IV;
- Foram excluídos controles que apresentassem quaisquer doenças clínicas ou doença psiquiátrica atual (exceto tabagismo) ou história familiar de esquizofrenia, TBH, internações psiquiátricas ou tentativa de auto-extermínio em parentes de primeiro e segundo grau.

## 4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

### 4.4.1 Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)

O MINI-Plus é uma versão mais detalhada do Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI) (SHEEHAN et al, 1998). Constitui uma entrevista diagnóstica breve (cerca de 30 minutos), padronizada e estruturada, utilizada para identificar ao longo da vida, na prática clínica e em pesquisas em psiquiatria, transtornos psiquiátricos do eixo I do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* (DSM-IV-TR) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (SHEEHAN et al, 1998), (AMORIM, 2000). O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (AMORIM, 2000).

### 4.4.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)

A HAM-D (HAMILTON, 1960) é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo. A versão proposta originalmente possui 21 itens (HAMILTON, 1960). Posteriormente, foi proposta uma simplificação para 17 itens em virtude da pequena ocorrência dos 4 últimos itens da escala original, a saber, variação diurna, sintomas de desrealização/despersonalização, sintomas paranóides e sintomas obsessivo-compulsivos (HAMILTON, 1967). A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima. A HAM-D já mostrou possuir boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade na depressão (HEDLUNG et al, 1979).

Em população brasileira de pacientes com TBH, a HAM-D foi utilizada na avaliação de qualidade de vida em pacientes com TBH (GAZALLE et al, 2006). Nesse estudo, os pesquisadores observaram que pacientes com HAM-D > 7 (foram avaliados 17 itens) apresentaram escores mais baixos em relação aos quatro domínios da escala WHOQOL (domínio físico, psicológico, relações sociais, meio ambiente) (FLECK et al, 2000). Utilizamos a versão de

17 itens, cujo escore máximo é 50. São sugeridos os pontos de corte menores que 7 eutímia (BYER, 2008, GAZALLE et al, 2006), e maiores ou iguais a 7 depressão ou sintomatologia “subsindrômica” (BYER, 2008, GAZALLE et al, 2006).

#### **4.4.3 Escala de mania de Young (YOUNG)**

A escala de mania de YOUNG (YOUNG et al, 1978) foi construída em 1978, sendo o instrumento mais amplamente utilizado em estudos clínicos controlados com pacientes maníacos (VILELA E LOUREIRO, 1998). A escala foi traduzida, adaptada e modificada para a literatura brasileira, sendo denominada Escala de Avaliação de Mania Modificada (VILELA E LOUREIRO, 1998), entretanto, os autores denominaram-na YOUNG.

A escala constitui-se de 11 itens baseados em sintomas centrais da mania descritos no DSM-IV-TR: (a) humor e afeto elevados; (b) energia e atividade motora elevadas; (c) interesse sexual; (d) sono; (e) irritabilidade; (f) velocidade e quantidade de fala; (g) linguagem (distúrbio do pensamento); (h) conteúdo do pensamento; (i) comportamento disruptivo agressivo; (j) aparência e (k) *insight*. Todos os itens são graduados em 5 níveis de gravidade crescente, sendo 7 itens pontuados de 0 a 4 e 4 itens (irritabilidade, velocidade e quantidade de fala, conteúdo do pensamento, comportamento disruptivo agressivo) são pontuados com valores de 0 a 8. Utilizamos como pontos de corte escores menores ou iguais a 12 como indicativos de eutímia (BYER, 2008).



## **4.5 AVALIAÇÃO DE FATORES NEUROTRÓFICOS**

Após avaliação clínica dos pacientes realizada pela autora, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico para a dosagem dos fatores neurotróficos.

### **4.5.1 Coleta do sangue periférico**

Amostra de 5ml de sangue foi coletada, utilizando-se heparina como anticoagulante. O plasma foi separado e estocado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até o seu uso para análise de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF) através da técnica de imunoenensaio ELISA.

### **4.5.2 Análise de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF)**

As concentrações de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF e NGF) dos pacientes portadores de TBH e do grupo controle foram mensuradas pela técnica ELISA sanduíche.

Suscintamente, a cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100  $\mu\text{l}$  de solução contendo anticorpo monoclonal contra o fator neurotrófico que se pretendia mensurar (BDNF, GDNF ou NGF) diluído em tampão fosfato (PBS). As placas foram incubadas por pelo menos 12 horas à  $4^{\circ}\text{C}$ . Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS-Tween. Em seguida, as placas foram bloqueadas com 200  $\mu\text{l}$ /poço de uma solução contendo PBS-albumina bovina 1% durante 2 horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço, foi adicionado 100  $\mu\text{l}$  da amostra ou padrão. Para a dosagem de GDNF e NGF, as amostras de plasma não foram diluídas. Para a dosagem de BDNF, as amostras foram diluídas em uma proporção 1:3 em PBS-albumina bovina 0,1%. As placas contendo as amostras foram incubadas por pelo menos 12 horas à  $4^{\circ}\text{C}$ .

Após lavagem, anticorpos conjugados com biotina e diluídos em PBS-albumina bovina 0,1% foram adicionados, sendo as placas incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após lavagem, estreptoavidina conjugada com peroxidase foi acrescentada nas placas,

que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno 0-fenileno-diamina foi aplicado às placas que foram incubadas na ausência de luz. A reação foi interrompida com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490 nM (SOFTmaxPro – versão 2.2.1).

#### **4.6 PROCEDIMENTOS**

Os pacientes foram avaliados de forma consecutiva no período de abril de 2008 a janeiro de 2009. O pesquisador responsável pelas avaliações psiquiátricas compareceu semanalmente à unidade de internação, hospital dia, assim como ambulatório especializado em transtornos do humor do HGIP-IPSEMG. Os pacientes que preenchessem os critérios de diagnóstico de TBH, e não se enquadrassem nos critérios de exclusão eram convidados a participarem do estudo.

Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. Cada avaliação durou entre uma hora e meia e duas horas e meia, dependendo do estado clínico do paciente. Eram realizadas avaliações conforme o número de pacientes disponíveis e o tempo de entrevista do primeiro participante. A avaliação psiquiátrica de todos os pacientes foi realizada pelo mesmo investigador. Após avaliação psiquiátrica e clínica, os pacientes eram submetidos à punção venosa, resguardando-se todos os critérios de assepsia, procedimento realizado pela investigadora. O material coletado era diretamente levado ao Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais sob a responsabilidade do orientador da pesquisa para o processamento para a obtenção de plasma e congelamento a  $-20^\circ\text{C}$  até o momento da análise.

## 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva de variáveis categóricas, as proporções foram calculadas e apresentadas. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação. Para a comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos de sujeitos (pacientes e controles), realizou-se o teste de  $\chi^2$  de Pearson. Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, empregaram-se o teste  $t$  de Student e o teste  $U$  de Mann-Whitney em variáveis de distribuição paramétrica e não-paramétrica, respectivamente. Quando a variável contínua independente tinha 3 ou mais categorias, utilizaram-se Kruskal- Wallis com correção de Dunn em variáveis de distribuição não-paramétrica e One-way ANOVA para variáveis de distribuição paramétrica.

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0, assim como Graphic Prism 4.0 para Windows. Um valor de  $p$  bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos foram realizados utilizando o programa Graphic Prism 4.0 para Windows.

## 5 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em três seções. Inicialmente são apresentados os dados referentes à caracterização da população estudada, incluindo dados sócio-demográficos, presença de comorbidades clínicas e transtornos psiquiátricos.

Na segunda seção, são apresentados dados sócio-demográficos, presença de comorbidades clínicas e transtornos psiquiátricos, conforme o estágio da doença em que se encontravam os pacientes seguindo critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, assim como segundo a avaliação das escalas clínicas de intensidade de sintomas depressivos, HAM-D, e maníacos, YOUNG. Foram considerados pacientes eutímicos aqueles que apresentassem valores na escala de HAM-D menores que 7 e valores na escala de YOUNG menores ou iguais a 12. Nesta seção, são apresentadas comparativamente, avaliações da escalas de intensidade de sintomas depressivos e maníacos, os dados referentes à caracterização da população estudada, incluindo dados sócio-demográficos, comorbidades clínicas e transtornos psiquiátricos, assim como caracterização dos episódios de humor e valores dos fatores neurotróficos séricos dos pacientes em diferentes fases clínicas e do grupo controle.

Na terceira seção é feita análise comparativa dos fatores neurotróficos séricos dos pacientes em diferentes fases clínicas e do grupo controle, assim como correlações com variáveis clínicas, transtornos psiquiátricos e medicações em uso.

Para o critério de transtorno psicótico atual, optou-se por caracterizar segundo os critérios do DSM-IV-TR. Utilizamos como critério de presença de história familiar positiva pacientes que relatavam presença de um familiar de primeiro e/ou segundo grau com diagnóstico de esquizofrenia, TBH, psicose maníaco-depressiva ou pacientes que relatavam transtorno psicótico não-especificado.

## 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

As características sócio-demográficas e clínicas dos sujeitos da pesquisa estão exibidas na tabela 6.

**Tabela 06. Características sócio-demográficas da população estudada**

Característica	Controles ( N=21)		Pacientes (53)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Gênero</b>					0,10††
Masculino	4	19	21	39,6	
Feminino	17	81	32	60,4	
<b>Idade (anos)</b>	44,05 (11,26)	48 (24-59)	47,83 (13,27)	47 (18-78)	0,36*
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>	10,76 (4,47)	11 (0-18)	9,42 (3,81)	11 (0-15)	0,16*
<b>Estado Civil</b>					0,25†
Solteiro	7	33,3	23	43,3	
Casado	12	57,1	24	45,2	
Divorciado	1	4,8	6	11,5	
Viúvo	1	4,8	---	---	
<b>Filhos</b>					0,30††
Sim	15	71,4	30	56,6	
Não	6	28,6	22	43,4	
<b>Situação Trabalhista</b>					<0,001†
Desempregado	---	---	9	16,9	
Ativo	20	95,2	21	39,6	
Aposentado	1	4,8	17	32,0	
Afastamento	---	---	6	11,5	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\* teste utilizado: não paramétrico Mann-Whitney

† teste do chi-quadrado de Pearson

†† teste exato de Fisher

Como mostrado na tabela 6, a população estudada apresenta idade média de 44,05 anos (controle) e 47,83 anos (pacientes), com elevado grau de escolaridade, 10,76 anos (controle) e 9,42 anos (pacientes). Pacientes não diferiram de controles em relação a gênero, idade, escolaridade, estado civil ou presença de filhos. Pacientes e controles diferiram em relação à situação trabalhista ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes haviam 16,9% de desempregados, 11,5% em afastamento de suas atividades e 32,0% de aposentados, fato que remete, possivelmente, ao comprometimento sócio-ocupacional da doença.

A tabela 7 mostra a frequência de alguns transtornos psiquiátricos nos pacientes e controles estudados.

**Tabela 07. Comorbidades psiquiátricas da população estudada**

Característica	Controles ( N=21)		Pacientes (N=53)		Valor p*
	Frequência	Proporção (%)	Frequência	Proporção (%)	
<b>Depressão Maior</b>					
Pregresso	5	23,8	41	77,4	< <b>0,001</b>
<b>TAG (atual)</b>	0	0	11	20,8	<b>0,02</b>
<b>Dependência Álcool</b>					
Atual	0	0	3	5,7	0,55
Pregresso	0	0	13	24,5	<b>0,01</b>
<b>Dependência Substâncias</b>					
Atual	0	0	3	5,7	0,55
Pregresso	0	0	3	5,7	0,55
<b>Dependência Tabaco</b>					
Atual	3	14,3	18	34	0,15
Pregresso	9	42,9	18	34	0,59
<b>Psicose (na vida)</b>	0	0	29	54,7	< <b>0,001</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

TAG- transtorno de ansiedade generalizada

\* teste exato de Fisher

Como se observa na tabela 7, 41 pacientes apresentaram episódios depressivos ao longo da vida, portanto, 12 pacientes apresentaram somente episódios maníacos. A maioria dos pacientes (54,7%) apresentou algum tipo de sintoma psicótico durante a vida. Quando comparados a controles, pacientes apresentaram maior proporção de episódios depressivos ao longo da vida (77,4% X 23,8%,  $p < 0,001$ ), presença de transtorno de ansiedade generalizada ( $p = 0,02$ ) e dependência de álcool pregressa ( $p = 0,01$ ). Pacientes e controles não diferiram quanto a dependência de álcool atual, dependência de substâncias e tabaco pregressas e atuais.

Variáveis clínicas dos pacientes são apresentadas na tabela 8 na forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

**Tabela 08. Características clínicas dos pacientes bipolares**

Característica	Pacientes (N=53)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
<b>Primeiro Episódio de Humor</b>	27,64 (10,5)	26 (13-57)
<b>Primeiro Episódio Depressivo</b>	27,48 (11,6)	24 (12-57)
<b>Primeiro Episódio Maníaco</b>	31,12 (11,12)	29 (13-57)
<b>Tempo de Evolução da Doença</b>	20,32 (12,47)	18 (0-48)
<b>Tempo de Evolução maior 10 anos</b>	42	79,2
<b>Tempo de Evolução maior 20 anos</b>	29	54,7
<b>Numero de Internações Hospitalares</b>	4,32 (3,42)	4 (0-13)

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Como se observa na tabela 8, os pacientes apresentaram tempo longo de evolução da doença (média de 20,32) anos. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram mais de 10 anos de curso de doença. A média de internações hospitalares entre os pacientes foi de 4,32. De nota, entre os pacientes, 4 (7,54 %) não definiram com precisão o primeiro episódio de humor (os pacientes referiram-se “há mais de 10 anos tenho esta doença”); 7 (13,20%) identificaram o primeiro episódio depressivo; 12 (22,64%) nunca apresentaram episódios depressivos; 6 (11,32%) identificaram o primeiro episódio maníaco; 16 (30,18%) afirmaram o número de internações hospitalares.

Comorbidades clínicas e história familiar de doenças psiquiátricas dos pacientes são apresentadas na tabela 9 sob a forma de frequência e proporção.

**Tabela 09. Comorbidades clínicas e histórico familiar dos pacientes bipolares**

Característica	Pacientes (53)	
	Frequência	Proporção (%)
<b>HAS</b>	13	24,5
<b>Diabetes Mellitus</b>	7	13,2
<b>Dislipidemia</b>	5	9,4
<b>Hipotireoidismo</b>	9	17
<b>História Familiar</b>	13	24,5

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média  
HAS- hipertensão arterial sistêmica

Conforme se observa na tabela 9, os pacientes apresentaram elevadas taxas de comorbidades clínicas, principalmente hipertensão arterial sistêmica (24,5%), hipotireoidismo (17%), diabetes mellitus (13,2%) e dislipidemia (9,4%). De nota, 11 (20,75%) pacientes apresentaram pelo menos 2 comorbidades clínicas concomitantes. Entre os pacientes, 24,5%

apresentaram parentes com algum transtorno psiquiátrico (esquizofrenia, TBH ou psicose não identificada).

Medicamentos utilizados pelos pacientes são apresentados na tabela 10 sob a forma de frequência e proporção.

**Tabela 10. Medicamentos em uso pelos pacientes bipolares**

	N	Frequência	Dose média (mg/d)
<b>Carbonato de lítio</b>	27	50,9%	900
<b>Anticonvulsivantes</b>	34	64,2%	ácido valpróico (1105) carbamazepina (755,55) oxcarbazepina (900)
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>	28	52,8%	risperidona (3,11) olanzapina (16,66)

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Como se observa na tabela 10, 27 (50,9%) dos pacientes estavam em uso de carbonato de lítio, cuja dose média era de 900mg/dia; 26 (49,05%) pacientes encontraram-se em uso de ácido valpróico, cuja dose média era de 1105mg/d; 9 (16,98%) pacientes encontraram-se em uso de carbamazepina, cuja dose média era de 755,55mg/d; 1 paciente encontrava-se em uso de oxcarbazepina, cuja dose era de 900mg/d. De nota, 2 (3,7%) pacientes encontraram-se em uso de 2 anticonvulsivantes; 14 (25,92%) pacientes estavam em uso de carbonato de lítio e anticonvulsivantes; 28 (52,8%) pacientes estavam em uso de antipsicóticos atípicos; 18 (33,96%) pacientes estavam em uso de risperidona, cuja dose média era de 3,11mg/d; 6 (11,32%) pacientes estavam em uso de olanzapina, cuja dose média era de 16,66mg/d; 1 paciente estava em uso de clozapina cuja dose era de 500mg/d; 1 paciente estava em uso de ziprazidona, cuja dose era de 120mg/d; 2 pacientes estavam em uso de quetiapina, cuja dose média era de 400mg/d. 2 (3,7%) pacientes se encontravam realizando eletroconvulsoterapia.



## 5.2 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES BIPOLARES NAS DISTINTAS FASES DA DOENÇA COM CONTROLES SAUDÁVEIS

A tabela 11 mostra comparativamente as características sócio-demográficas (variáveis categóricas) dos grupos de pacientes com TBH em episódio maníaco, eutímia e controles. A comparação das características sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas depressivos (HAM-D) e sintomas maníacos (YOUNG) (variáveis contínuas) entre grupos são demonstradas na tabela 12.

**Tabela 11. Comparação de variáveis sócio-demográficas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutímia e controles saudáveis (variáveis categóricas)**

Característica	Controles ( N=21)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p*
	N	Proporção (%)	N	Proporção (%)	N	Proporção (%)	
<b>Gênero</b>							0,23*
Masculino	4	19	13	38,2	8	42,1	
Feminino	17	81	21	61,8	11	57,9	
<b>Estado Civil</b>							0,14*
Solteiro	7	33,3	12	35,3	11	57,9	
Casado	12	57,1	16	47,1	8	42,1	
Divorciado	1	4,8	6	17,6	---	---	
Viúvo	1	4,8	---	---	---	---	
<b>Filhos</b>							0,28*
Sim	15	71,4	21	63,6	9	47,4	
Não	6	28,6	12	36,4	10	52,6	
<b>História Familiar</b>	---	---	8	29,4	5	31,6	1,00**
<b>Estado Ocupacional</b>							<b>0,004*</b>
Desempregado	---	---	5	14,7	4	21,1	
Ativo	20	95,2	14	41,2	7	36,8	
Aposentado	1	4,8	11	32,4	6	31,6	
Afastamento	---	---	4	11,8	2	10,5	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\* teste qui-quadrado de Pearson

\*\* teste exato de Fisher

**Tabela 12. Comparação de variáveis sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutímia e controles saudáveis (variáveis contínuas)**

Característica	Controles ( N=21)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Idade (anos)</b>	44,05 (11,26)	48 (24-59)	49,59 (14,19)	46,5 (18-78)	44,5 (10,92)	48,5 (23-62)	0,45*
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>	10,76 (4,47)	11 (0-18)	8,91 (4,07)	8,5 (0-15)	10,39 (3,16)	11 (4-15)	0,21*
<b>Primeiro Episódio de Humor</b>	---	---	30,07 (11,45)	27 (16-57)	21,3 (7,43)	20,5 (12-37)	0,12††
<b>Primeiro Episódio Depressivo</b>	---	---	30,67 (12,22)	27 (16-57)	21,3 (7,43)	20,5 (12-37)	0,07†
<b>Primeiro Episódio Maníaco</b>	---	---	34,87 (11,44)	36 (16-57)	24,9 (7,79)	25 (13-42)	0,13†
<b>Tempo de Evolução da Doença</b>	---	---	19,53 (13,89)	23 (0-48)	20,2 (10,10)	18 (9-38)	0,49†
<b>Tempo de Evolução da Doença Maior 10 anos</b>	---	---	26	76,47	16	84,21	0,72 <sup>+</sup>
<b>Tempo de Evolução da Doença Maior 20 anos</b>	---	---	18	52,94	11	57,89	0,78 <sup>+</sup>
<b>Número de Internações Hospitalares</b>	---	---	3,6 (3,48)	3 (0-13)	5,4 (3,2)	5,5 (0-11)	0,12†
<b>HAM-D</b>	1,00 (1,54)	0 (0-5)	3,76 (4,59)	2,5 (0-19)	1,94 (1,83)	2 (0-5)	<b>0,01**</b>
<b>YOUNG</b>	0	0	28,5 (6,18)	27 (13-40)	1,28 (2,49)	0 (0-8)	<b>&lt;0,001*</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

HAM-D: Escala de depressão de Hamilton

YOUNG: Escala de mania de YOUNG

\* teste de Kruskal-Wallis

\*\* One-way ANOVA

† teste de Mann-Whitney

†† teste t Student

<sup>+</sup> Teste exato de Fisher

Como mostrado na tabela 11, a amostra constituiu-se de 21 controles eutímicos, 19 pacientes bipolares em eutímia e 34 pacientes bipolares em mania. Os pacientes em episódios de mania não diferiram de pacientes em eutímia e controles em relação ao gênero ( $p=0,23$ ), estado civil ( $p=0,14$ ), presença de filhos ( $p=0,28$ ) ou história familiar ( $p=1,00$ ). Os pacientes diferiram-se em relação a situação trabalhista ( $p<0,01$ ). Entre o grupo dos pacientes, houve maior frequência de desempregados e em afastamento de suas atividades.

Conforme apresentado na tabela 12, pacientes em episódio de mania não diferiram de pacientes em episódio em eutimia e controles em relação a idade, escolaridade, primeiro episódio de humor, primeiro episódio maníaco, primeiro episódio depressivo, tempo de evolução da doença e número de internações hospitalares. De nota que os pacientes em episódio de mania apresentaram idades mais elevadas em relação a primeiro episódio de humor, primeiro episódio maníaco, primeiro episódio depressivo, tempo de evolução da doença e menor número de internações hospitalares. Tal fato provavelmente pode ser explicado devido a distrabilidade dos pacientes em episódios maníacos atuais.

Conforme esperado, os controles apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) entre 0 e 5, com mediana de 0 e escala de avaliação de mania (YOUNG) 0. Os pacientes em episódio de mania apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) entre 0 e 19, com mediana de 2,5 e escala de avaliação de mania (YOUNG) entre 13 e 40, com mediana 27. Os pacientes em eutimia apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) entre 0 e 5, com mediana de 2 e escala de avaliação de mania (YOUNG) entre 0 e 8, com mediana 0.

De nota, dentre os pacientes em mania, 4 (11,76%) não identificaram o primeiro episódio de humor; 9 (26,47%) não identificaram o primeiro episódio depressivo; 7 (20,58%) nunca apresentaram episódios depressivos; 5 (14,7%) não identificaram o primeiro episódio maníaco; 6 pacientes (17,64%) não identificaram tempo de evolução da doença; 10 (29,4%) não identificaram o número de internações hospitalares. Entre os pacientes em eutimia, todos os pacientes identificaram o primeiro episódio de humor e primeiro episódio depressivo; 5 (26,31%) nunca apresentaram episódios depressivos; 1 (5,26%) não identificou o primeiro episódio maníaco; em 2 pacientes (10,52%) não identificaram tempo de evolução da doença; 6 (31,57%) não identificaram o número de internações hospitalares.

A tabela 13 mostra comparativamente a presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas (variáveis categóricas) dos grupos de pacientes com TBH em episódio maníaco, em eutimia e controles.

**Tabela 13. Comparação de comorbidades psiquiátricas e clínicas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutímia e controles saudáveis (variáveis categóricas)**

Característica	Controles ( N=21)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	Frequência	Proporção (%)	Frequência	Proporção (%)	Frequência	Proporção (%)	
<b>Depressão Maior</b>							
Pregresso	5	23,8	27	79,4	14	73,7	<0,001*
<b>TAG (atual)</b>	---	---	7	20,6	4	21,1	1,00**
<b>Dependência Álcool</b>							
Atual	---	---	2	5,9	1	5,3	1,00**
Pregresso	---	---	9	26,5	4	21,1	0,74**
<b>Dependência Substâncias</b>							
Atual	---	---	2	5,9	1	5,3	1,00**
Na vida	---	---	2	5,9	1	5,3	1,00**
<b>Dependência Tabaco</b>							
Atual	3	14,3	9	26,5	9	47,4	0,06*
Pregresso	9	42,9	9	26,5	9	47,4	0,24*
<b>Psicose (na vida)</b>	---	---	17	50	12	63,2	0,40**
<b>HAS</b>	---	---	8	23,5	5	26,3	1,00**
<b>Diabetes Mellitus</b>	---	---	4	11,8	3	15,8	0,69**
<b>Dislipidemia</b>	---	---	1	2,9	4	21,1	0,05**
<b>Hipotireoidismo</b>	---	---	7	20,6	2	10,5	0,46**

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

TAG- transtorno de ansiedade generalizada

HAS- hipertensão arterial sistêmica

\* teste qui-quadrado de Pearson

\*\* teste exato de Fisher

Conforme observado na tabela 13, pacientes bipolares em mania e eutímia não diferiram em relação a dependência de álcool, substâncias e tabaco atual e pregresso, transtorno de ansiedade generalizada ou parâmetros clínicos. Bipolares em mania não diferiram de bipolares em eutímia em relação a frequência de depressão pregressa ( $p=0,73$ , teste exato de Fisher), dependência de tabaco pregressa ( $p=0,14$ , teste exato de Fisher), dependência de tabaco atual ( $p=0,14$ , teste exato de Fisher).

### 5.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FATORES NEUROTRÓFICOS

Avaliação plasmática dos fatores neurotróficos da amostra são apresentados na tabela 14 e 15 sob a forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

**Tabela 14. Comparação dos níveis plasmáticos dos fatores neurotróficos entre pacientes bipolares e controles saudáveis**

Fatores	Controles ( N=21)		Pacientes (N=53)		Valor p
	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	
<b>NGF(pg/mL)</b>	458,90 (1290)	88,13 (11,69- 5742)	364,05 (1153)	46,40 (12,94-5990)	0,75**
<b>GDNF(pg/mL)</b>	190,19 (663)	17 (4,41 – 3069)	484,39 (1514)	23,63 (4,47-7751)	0,39**
<b>BDNF (pg/mL)</b>	1749,69 (999)	1648 (489-4217)	2994 (1471)	2903 (567-7685)	<b>&lt; 0,001*</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\*Teste utilizado (não-paramétrico): Mann-Whitney

\*\* Teste t student

**Tabela 15. Comparação dos níveis plasmáticos de fatores neurotróficos entre pacientes bipolares em episódio maníaco, em eutímia e controles saudáveis**

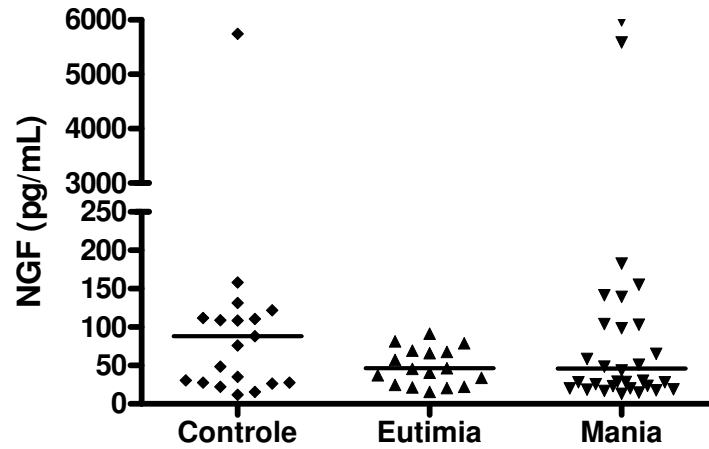
Fatores	Controles ( N=21)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	
<b>NGF(pg/mL)</b>	458,90 (1290)	88,13 (11,69- 5742)	518,56 (1420)	46,04 (12,94-5990)	87,55 (130,15)	46,40 (15,7-574)	0,39**
<b>GDNF(pg/mL)</b>	190,19 (663)	17 (4,41 – 3069)	691,04 (1856)	17,89 (4,47-7751)	114,59 (286)	30,19 (6,38-1270)	0,22**
<b>BDNF (pg/mL)</b>	1749,69 (999)	1648 (489-4217)	3161,07 (1409)	2894,68 (1184-7685)	2695,77 (1570)	3026,68 (567-5953)	<b>0,001*</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

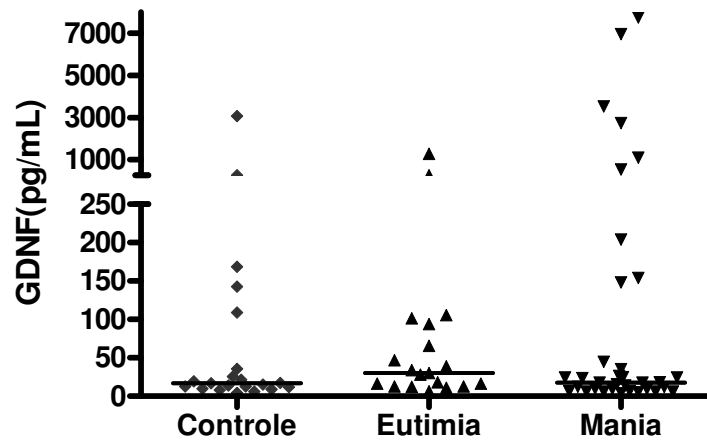
\* teste não-paramétrico: Kruskal-Wallis

\*\*One-way ANOVA

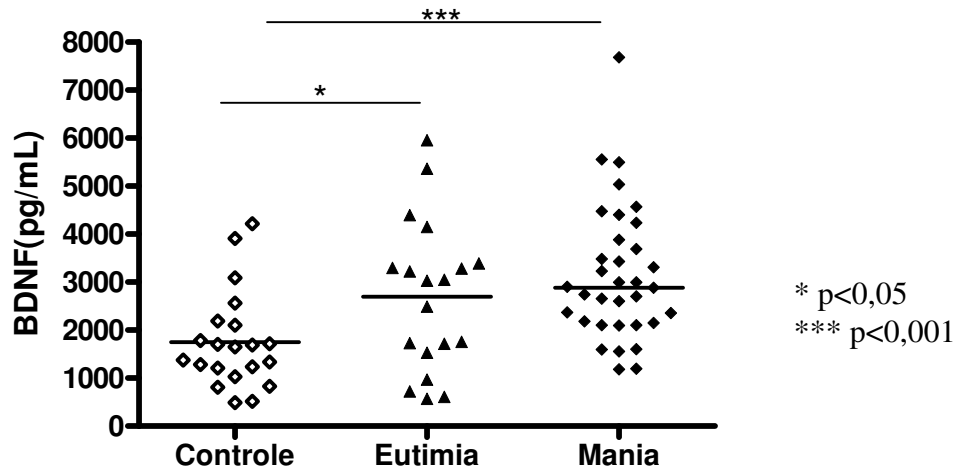
**Gráfico 01. Comparação dos níveis plasmáticos de NGF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia**



**Gráfico 02. Comparação dos níveis plasmáticos de GDNF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia**



**Gráfico 03. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia**



Conforme observado nas tabelas 14 e 15 e gráficos 1, 2 e 3, podemos observar que pacientes bipolares não se diferenciaram de controles em relação a níveis séricos de GDNF e NGF, independentemente da fase em que se encontraram. Entretanto, pacientes bipolares diferenciaram-se de controles em relação a níveis séricos de BDNF. Pacientes bipolares em mania apresentaram elevações nos níveis séricos de BDNF quando comparados a controles, assim como bipolares em eutímia. Não se observou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de bipolares em eutímia e em mania, embora estes tenderam a apresentar valores mais elevados que os eutímicos.

Em relação ao grupo controle foi realizada análise estatística comparando aqueles que apresentaram episódios depressivos prévios e aqueles que não apresentaram episódios depressivos prévios e os níveis de BDNF plasmáticos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo de controles que apresentaram episódios depressivos prévios e os que nunca apresentaram ( $p=0,80$ , Mann-Whitney).

A tabela 16 mostra comparativamente níveis de BDNF plasmáticos em pacientes, categorizados conforme variáveis clínicas e o uso de medicamentos.

**Tabela 16. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos**

	Pacientes (N=53)		Valor p*
	Não	Sim	
<b>Idade menor que 41 anos</b>			0,24
N	14	39	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2812 (1820)	3183 (1267)	
<b>Idade maior que 60 anos</b>			0,71
N	42	11	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3120 (1448)	2792 (1361)	
<b>Tempo de Doença Menor que 10 anos</b>			<b>0,04</b>
N	42	11	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3281 (1441)	2388 (1121)	
<b>Tempo de Doença entre 10 e 20 anos</b>			0,72
N	40	13	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2961 (1336)	3094 (1886)	
<b>Tempo de Doença Maior que 20 anos</b>			0,19
N	24	29	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2864 (1557)	3272 (1291)	
<b>Transtorno Psicótico (atual)</b>			0,82
N	35	18	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3067 (1256)	3126 (1713)	
<b>Transtorno Psicótico (na vida)</b>			0,53
N	24	29	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2891 (1158)	3263 (1615)	
<b>História Familiar</b>			0,72
N	40	13	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3056 (1414)	3182 (1481)	
<b>Presença de TAG</b>			0,49
N	42	11	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3161 (1484)	2791 (1118)	
<b>Dependência de álcool pregresso</b>			0,30
N	40	13	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3035 (1495)	3280 (1128)	
<b>Carbonato de lítio</b>			0,34
N	26	25	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3215 (1326)	2956 (1522)	
<b>Anticonvulsivantes</b>			0,50
N	19	32	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2952 (1388)	3169 (1450)	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>			0,70
N	25	26	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3160 (1366)	3019 (1528)	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\*Teste utilizado: Mann-Whitney

Conforme observado na tabela 16, pacientes bipolares com tempo de evolução de doença maior que 10 anos apresentaram níveis plasmáticos elevados de BDNF em comparação aos demais ( $p=0,04$ ). Não se encontrou correlação com as demais variáveis.

A tabela 17 mostra comparativamente níveis de BDNF plasmáticos em pacientes bipolares em mania e eutímia, categorizados conforme variáveis clínicas e uso de medicamentos.



**Tabela 17. Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares em eutímia e em mania categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e uso de medicamentos**

	Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p*
	Sim	Não	Sim	Não	
<b>Idade menor que 41 anos</b>					0,36
N	7	27	7	12	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3350 (2172)	3111 (1191)	2184 (1189)	3357 (1484)	
<b>Idade maior que 60 anos</b>					0,51
N	24	10	19	0	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3179 (1463)	3116 (1343)	3031 (1467)	0	
<b>Tempo de Doença Menor que 10 anos</b>					0,46
N	8	26	3	16	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2397 (932)	3396 (1460)	2364 (1799)	3067 (1434)	
<b>Tempo de Doença Maior que 10 anos</b>					0,13
N	8	26	5	14	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3927 (1819)	2925 (1203)	1760 (1127)	3029 (1601)	
<b>Tempo de Doença Maior que 20 anos</b>					0,20
N	18	16	11	8	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3159 (1258)	3162 (1604)	3475 (1531)	2183 (1295)	
<b>Transtorno Psicótico (atual)</b>					0,55
N	18	16	0	19	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3126 (1713)	3199 (1018)	0	2934 (1467)	
<b>Transtorno Psicótico (na vida)</b>					0,78
N	17	17	12	7	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3314 (1649)	3007 (1151)	3177 (1641)	2609 (1215)	
<b>História Familiar</b>					0,65
N	26	8	5	13	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3146 (1391)	3165 (1442)	3239 (1785)	2820 (1384)	
<b>Presença de TAG</b>					0,53
N	7	27	4	15	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	2867 (1028)	3237 (1499)	2612 (1544)	3014 (1500)	
<b>Dependência de álcool pregresso</b>					0,08
N	9	25	4	15	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3525 (926)	3029 (1541)	2178 (1707)	3045 (1468)	
<b>Carbonato de lítio</b>					0,21
N	14	20	13	6	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3246 (1602)	3101 (1297)	2279 (1481)	3596 (1478)	
<b>Anticonvulsivantes</b>					0,66
N	21	13	13	6	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3199 (1349)	3098 (1555)	2723 (1815)	2634 (978)	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>					0,30
N	16	18	12	7	
BDNF (pg/mL) Média ± DPM	3200 (1311)	3126 (1528)	2374 (1807)	3247 (916)	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\*Teste utilizado: Kruskal-Wallis

Conforme observado na tabela 17, os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes bipolares em mania e eutímia não diferiram em relação a parâmetros clínicos ou uso de medicamentos.

A tabela 18 mostra correlações entre níveis plasmáticos de BDNF e demais variáveis contínuas.

**Tabela 18. Correlações entre BDNF e variáveis contínuas**

	<b>P</b>	<b>Rho</b>
<b>Idade</b>	0,221	0,171 (S)
<b>Escolaridade</b>	0,369	-0,127 (S)
<b>Tempo de evolução de doença</b>	0,238	0,175 (P)
<b>YOUNG</b>	0,469	0,102 (S)
<b>HAM-D</b>	0,827	0,031 (S)
<b>NGF</b>	0,156	0,189 (S)
<b>GDNF</b>	0,894	0,003 (S)

Abreviações: (P) Correlação de Pearson  
(S) Correlação de Spearmann

Conforme observado na tabela 18, não foi encontrada correlação com idade, escolaridade, tempo de evolução da doença, escala de intensidade de sintomas maníacos (YOUNG), escala de intensidade de sintomas depressivos (HAM-D), níveis plasmáticos de NGF ou GDNF com níveis plasmáticos de BDNF. Curiosamente foi encontrada uma correlação entre NGF e GDNF ( $\rho$  de Pearson= 0,000, Rho=0,988).

## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho envolveu pacientes com o diagnóstico de TBH tipo I, em acompanhamento em ambulatório especializado para o tratamento de transtornos de humor, em regime de internação hospitalar, hospital dia e controles saudáveis. É um estudo transversal com o objetivo de investigar características sócio-demográficas e clínicas de pacientes com TBH, correlacionando-as com níveis plasmáticos de fatores neurotróficos. A amostra compôs-se de 53 pacientes, 34 pacientes em mania, 19 pacientes em eutimia e 21 controles.

Os controles apresentaram como características serem uma população composta principalmente por mulheres, com idade média de 44,05 anos, alto nível de escolaridade, em sua maior frequência casadas, com filhos, em sua maioria exerciam algum tipo de exercício laboral. Os controles não evidenciavam quaisquer doenças clínicas. Nas 4 semanas anteriores à entrada no estudo não apresentaram quaisquer doenças infecciosas, uso de antibióticos, antiinflamatórios ou corticóides. Os controles não evidenciavam doenças psiquiátricas em sua história de vida e na entrada ao estudo, por exceção de dependência de tabaco e depressão maior pregressa. Observamos que 23,8% dos controles apresentaram em sua história pregressa episódio de depressão maior, entretanto, no momento da entrada do estudo estavam há pelo menos 6 meses assintomáticos, sem o uso de antidepressivos, hipnóticos sedativos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, estabilizadores de humor ou antipsicóticos. Portanto, ressaltamos na execução do estudo, o grupo controle foi cuidadosamente selecionado.

Os 53 pacientes bipolares constituíram-se principalmente por mulheres, com idade média de 47,83 anos. Em relação ao estado civil, os pacientes apresentaram, proporcionalmente, 2,39 vezes maiores números de divórcios que o grupo controle, indicando, provavelmente, comprometimento da doença. Os pacientes apesar do elevado grau de escolaridade, somente 39,6% estavam exercendo algum tipo de função laboral, um número 2,40 vezes menor que o grupo controle, indicando também comprometimento da doença. Esses dados são concordantes com a literatura (FAJUTRAO et al, 2009; KESSLER et al, 2007). Pacientes em eutimia não se diferiam dos pacientes em mania em relação aos dados sócio-demográficos.

Em relação à presença de comorbidades clínicas, 41,50% dos pacientes apresentaram alguma doença concomitante, sendo observado principalmente HAS (24,5%), hipotireoidismo (17%), DM (13,2%), hipercolesterolemia (9,4%). Os dados de comorbidade clínica observados

na amostra de pacientes são consonantes com a literatura (BYER et al, 2005; GUO et al, 2008). Pacientes bipolares apresentaram taxas mais baixas de dislipidemia em relação a população brasileira (44%) (DALPINO et al, 2006). A frequência de HAS observada foi semelhante a da população brasileira (entre 22,3 e 43,9%), (V Brazilian Guidelines em Arterial Hypertension, 2007).

A frequência de diabetes mellitus nos pacientes foi elevada em relação a população brasileira, 2,33% (PASSOS et al, 2005). Discussões recentes na literatura têm surgido a respeito da maior frequência de diabetes mellitus em pacientes com TBH. Regenold et al. (2002) observaram que pacientes bipolares tipo I apresentavam maior frequência de diabetes mellitus tipo II, quando comparados a pacientes com diagnóstico de depressão unipolar, esquizofrenia e demência. Morris e Mohammed. (2005), Taylor e Macqueen. (2005), apontam como possíveis fatores contribuintes para maior frequência de diabetes mellitus em bipolares alterações dos hábitos alimentares e maior prostração, com conseqüente aumento do índice de massa corporal e obesidade. Outro possível fator contribuinte é o uso de medicações tais como antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor (ELKIS et al, 2008; GUO et al, 2006; MORRIS e MOHAMMED, 2005; TAYLOR e MACQUEEN, 2005 ). A grande preocupação atual tem sido maiores índices de diabetes mellitus associarem-se à maior frequência de síndrome metabólica nesses pacientes (TEIXEIRA e ROCHA, 2007; VAN WINKEL et al, 2008), o que leva a conseqüente elevação de morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares nos pacientes (TAYLOR e MACQUEEN, 2005).

A frequência de hipotireoidismo nos pacientes foi elevada em relação a população brasileira, 12,3% (SICHERI et al, 2007). Em relação a aumento da frequência de hipotireoidismo em pacientes bipolares e em nossa amostra, estudos têm demonstrado que pacientes bipolares evidenciam aumento nas taxas de hipotireoidismo em relação a controles saudáveis, independente do uso de lítio (KUPKA et al, 2002). Importante ressaltar que a presença de hipotireoidismo clínico e sub- clínico em pacientes bipolares está associado a maior tendência de ciclagem rápida (KUPKA et al, 2003) e comprometimento na qualidade de vida dos pacientes (HAJEK et al, 2005). Destacamos que a importância do estudo de comorbidades clínicas nos pacientes é relacionado a maiores riscos de internações hospitalares destes pacientes (Guo et al, 2008), assim como um pior funcionamento global do indivíduo (HAJEK et al, 2005).

O conceito de comorbidade envolve a presença de uma doença concomitante ou adicional ao diagnóstico inicial e afeta o indivíduo em seu funcionamento global e pode ser utilizado como um fator prognóstico. Em psiquiatria, devido a presença de, pelo menos, duas doenças concomitantes nos pacientes, tem surgido grande discussão se a comorbidade não seria um artefato da entrevista psiquiátrica (ANDREWS et al, 2002). Apesar desta discussão, pesquisas recentes têm sistematicamente apontado o papel das comorbidades em doenças psiquiátricas e em especial no TBH (EL-MALLAKH e HOLLIFIELD, 2006). Em relação à presença de comorbidades psiquiátricas, 73,58% dos pacientes apresentaram algum tipo de comorbidade psiquiátrica pregressa e/ou atual e 49,05% dos pacientes apresentavam comorbidade psiquiátrica atual, dado semelhante ao observado na literatura (FAJUTRAO et al, 2009; KRISNHAN et al, 2005). Observou-se também a frequência de 20,8% de TAG, 5,7% dependência e álcool e substâncias atuais e 34% dependência de tabaco. Pacientes apresentaram maiores incidências de TAG ( $p=0,028$ ) e dependência pregressa de álcool ( $p=0,015$ ) em relação a controles. Pacientes bipolares em mania não diferiram de bipolares em eutimia em relação a presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas.

Curiosamente, pacientes bipolares em episódios depressivos e mistos apresentaram maior prevalência de comorbidades psiquiátricas quando comparados a pacientes bipolares em episódios de mania ou eutimia (VIETA et al, 2001). A população estudada era composta exclusivamente por pacientes em mania e eutimia, entretanto, não observamos alteração nas frequências de comorbidades em relação a estudos da literatura (GUO et al, 2008; KRISNHAN et al, 2005). A importância do estudo de comorbidades no TBH deve-se, principalmente, pela associação de maior número de ciclagens rápidas, maiores frequências de estado misto, maior tendência a comportamento suicida e pior prognóstico nos pacientes (HAJEK et al, 2005; MCELROY, 2004, NEVES et al, 2009; VIETA et al, 2001). Além deste fato, evidências a respeito do tratamento farmacoterápico nos pacientes com TBH e comorbidades ainda são limitadas (SINGH e ZARATE, 2006).

Em relação a níveis plasmáticos de fatores neurotróficos observamos, inicialmente, que os níveis de NGF em pacientes bipolares, tanto em mania, quanto em eutimia não diferiram de controles saudáveis. Tal relato é inédito na literatura, dado que não há avaliação em líquidos corporais de NGF em pacientes bipolares. Os níveis plasmáticos dos sujeitos do nosso estudo são comparáveis a relatos da literatura envolvendo controles saudáveis com semelhante faixa etária

(LANG et al, 2003). Níveis plasmáticos de NGF estão elevados em situações associadas ao estresse de privação materna, com concomitante elevações nos níveis de cortisol e GH (CIRULLI et al, 2009), e em situações de estresse agudo, tais como primeiro salto de pára-quedas em soldados jovens (ALOE et al, 1994). Entretanto, as pesquisas têm se voltado para as alterações em situações de curta evolução. Não é conhecido o papel do NGF após longo tempo de evolução de doença, assim como o observado em nossos pacientes. Um possível mecanismo envolvido seria uma diminuição inicial do NGF frente a um estímulo adverso, com posterior elevação dos níveis de NGF, como mecanismo “compensatório” ao processo, protegendo da perda neuronal. Com o passar do tempo, este mecanismo se esgotaria, ocasionando retorno aos níveis basais de NGF (HELLWE et al, 1998).

Em relação aos níveis plasmáticos de GDNF, a amostra dos nossos pacientes demonstrou-se sem alterações em relação aos controles. Rosa et al. (2006) encontrou níveis séricos elevados em pacientes bipolares em mania em relação a controles. Entretanto, a população estudada era mais jovem (idade média era entre 40,1 e 42,1 anos) e o tempo de evolução de doença era inferior (entre 13,1 e 18 anos) aos nossos pacientes. Takebayashi et al. (2006) observaram que pacientes bipolares após melhora clínica, apresentavam níveis de GDNF diminuídos em relação a controles. No entanto, os pacientes apresentavam idade mais elevadas em relação aos controles saudáveis, não sendo especificado o tempo de evolução da doença. Otsuki et al. (2008) não observaram alterações na expressão de GDNF em pacientes bipolares em episódio depressivo, medicados, em relação a controles de equiparável faixa etária (por volta de 50 anos).

Estudos neuropatológicos *post-mortem* têm demonstrado que pacientes bipolares apresentam redução numérica e atrofia de células gliais (MANJI et al, 2000; SANCHES et al, 2008). O GDNF é um fator neurotrófico tem um papel fundamental na manutenção e no desenvolvimento de células gliais. Possivelmente, nas fases iniciais do TBH, ocorreria aumento na produção de GDNF, como observado por Rosa et al. (2006). Entretanto, com a evolução da doença e consequente morte de células gliais, menores níveis plasmáticos de GDNF seriam detectados, apesar de sua produção estar elevada proporcionalmente ao número de células gliais viáveis. Mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

Em relação aos níveis plasmáticos de BDNF, observamos que os pacientes bipolares mostraram concentrações mais elevadas que controles saudáveis. Segundo a amostra de pacientes estudada, a elevação dos níveis plasmáticos se associou somente com tempo de evolução de

doença superior a 10 anos. Elevações nos níveis plasmáticos não se associaram com episódio atual da doença e não sofreu influência de variáveis como idade, escolaridade, gênero, gravidade de sintomas depressivos e/ou maníacos, comorbidades clínicas ou psiquiátricas, tempo de evolução de doença, medicações em uso.

Aponta-se como possível fator contribuinte para elevações nos níveis plasmáticos de BDNF o uso crônico de medicações como estabilizadores de humor. A administração crônica de lítio e ácido valpróico tem demonstrado efeitos como a elevação de níveis de BDNF no hipocampo e córtex pré-frontal em modelos experimentais (EINAT et al, 2003; FUKUMOTO et al, 2001). O mesmo tem sido observado com carbamazepina e lamotrigina (CHANG et al, 2009). Os efeitos de antipsicóticos em relação a alterações dos níveis de BDNF ainda permanecem contraditórios (PARK et al, 2006; PILLAI et al, 2006; VALVASSORI et al, 2008).

Em revisão a literatura, observamos que pacientes bipolares, na maioria dos estudos, apresentavam diminuições nas concentrações de BDNF (CUNHA et al, 2006; MACHADO-VIEIRA et al, 2007; MONTELEONE et al, 2007; PALOMINO et al, 2006, TRAMONTINA et al, 2009; YOSHIMURA et al, 2006). Um número menor de estudos não encontrou alterações nas concentrações séricas de BDNF (CUNHA et al, 2006; MACKIN et al, 2007; OTSUKI et al, 2008). Certo debate é traçado a respeito de variações do BDNF de acordo com episódios de humor (CUNHA et al, 2006; OTSUKI et al, 2008; YOSHIMURA et al, 2006), sem obter um consenso entre os pesquisadores. Curiosamente, observamos que os estudos realizados com TBH envolviam pacientes com períodos de evolução de doença inferiores a 10 anos.

Mais recentemente, uma nova visão tem sido dada às pesquisas envolvendo concentração de BDNF e pacientes com TBH correlacionando com o tempo de evolução da doença. De nota, uma pesquisa avaliando pacientes em primeiro episódio maníaco observou redução dos níveis plasmáticos com tendência a normalização após um ano de curso de tratamento associado a melhora clínica (PALOMINO et al, 2006). Estudos avaliando pacientes bipolares com longo tempo de evolução de doença são ainda escassos. Em revisão da literatura, apenas foram encontrados 2 artigos especificando longo tempo de evolução de doença. Kauer-Sant'Anna et al. (2008) avaliaram 30 pacientes bipolares tipo I, eutímicos, em população brasileira com longa evolução de doença (maior que 10 anos) e encontraram diminuição nos níveis séricos, assim como, Montelone et al. (2008) ao avaliar uma população de 17 bipolares,

eutímicos, italianos, com longo tempo de evolução de doença (20,2 anos  $\pm$  12,9 anos). Em ambos os estudos os pacientes estavam em uso de medicações.

Curiosamente pesquisas avaliando concentrações séricas em demais doenças neuropsiquiátricas com longo tempo de evolução de doença ainda são incipientes, porém os dados correspondem com nossos achados. Reis et al. (2008) ao avaliarem uma população de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com duração de doença por mais de 30 anos, observaram elevação nos níveis séricos de BDNF comparados a controles. Elevação nos níveis de pacientes com esquizofrenia de longo curso também foram descritos em outros estudos (GAMA et al, 2007).

Ressalta-se ainda o trabalho de Schulte-Herbrüggen et al. (2008) que desenvolveram um estudo em camundongos como modelo experimental para a doença de Alzheimer. Os pesquisadores observaram que camundongos apresentavam, com a progressão do depósito de placas amilóides e conseqüente progressão da doença, elevação nas concentrações de BDNF no córtex pré-frontal, occipital, hipocampo e estriato.

Pesquisas neuroquímicas sobre mecanismos envolvendo fatores neurotróficos em pacientes bipolares ainda são insipientes. As pesquisas atuais envolvem pacientes com características variadas, diferentes episódios da doença e tempo de evolução. Outro fator limitante é a dificuldade de criação e validade de modelos animais de transtorno bipolar (FLAISHER-GRINBERG et al, 2008; MACHADO-VIEIRA et al, 2004), impedindo os avanços na descoberta da neurobiologia do TBH. Considerando as inúmeras controvérsias ainda existentes, é necessário que sejam feitas pesquisas prospectivas para se avaliar o perfil do BDNF nas diferentes fases do TBH e ao longo da evolução do transtorno. Nesse sentido também, estudos avaliando maior número de pacientes e investigando outros parâmetros clínicos, como testes cognitivos, e outros marcadores bioquímicos são interessantes.



## 7 CONCLUSÕES

- Pacientes com TBH apresentam severas limitações do ponto de vista social (maiores freqüências de divórcios e pessoas sem relacionamento estável) e ocupacional (maiores freqüências de desempregos, afastamento funcional e aposentadorias) quando comparados a controles saudáveis;
- Pacientes com TBH apresentam maiores freqüências de transtorno de ansiedade generalizada e dependência de álcool pregressa comparados a controles saudáveis;
- Pacientes com TBH apresentam maiores freqüências de comorbidades clínicas tais como diabetes mellitus e hipotireoidismo quando comparados a população brasileira;
- Pacientes em mania não diferem de pacientes em eutimia em relação a presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas;
- Pacientes em mania e eutimia não diferem de controles saudáveis em relação a níveis plasmáticos de GDNF e NGF;
- Pacientes em mania e eutimia apresentam elevações nos níveis plasmáticos de BDNF em relação a controles saudáveis;
- As elevações nos níveis plasmáticos de BDNF dos pacientes em mania e eutimia foram observadas nos pacientes com tempo de evolução de doença superior a 10 anos do primeiro episódio de humor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDERSON RF, ALTERMAN AL, BARDE YA, LINDSAY RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. **Neuron**. 1990; 5: 297–306.
2. ALOE, L. BRACCI-LAUDIERO, E. ALLEVA, A. LAMBIASE, A. MICERA AND P. TIRASSA. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 1994; 91:10440–10444
3. AMORIM P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr.** 2000; 22(3):106-15.
4. ANDREWS G, SLADE T, ISSAKIDIS C. Deconstructing current comorbidity: data from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. **Br J Psychiatry.** 2002; 181:306-14
5. AIRAKSINEN M, SAARMA M. The GDNF family: signaling, biological functions and therapeutic value. **Nat Rev Neurosci.** 2002; 3: 383-94.
6. AYDEMIR O, DEVECI A, TANELI F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminar study. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2005; 29: 261-5.
7. BEGLIOUMINI S, CASAROSA E, PLUCHINO N, LENZI E, CENTOFANI M, FRESCHI M, GENAZZANI AD, LUISI S, GENAZZANIO AR. Influence endogenous and exogenous sex hormones on brain-derived neurotrophic factor. **Hum Reprod.** 2007; 22 (4): 995-1002.
8. BELMAKER RH. Bipolar disorder. **N Engl J Med.** 2004; 351(5): 476-86.
9. BENAZZI F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. **CNS Drugs.** 2007; 21(9): 727-40.
10. BEYER J, KUCHIBHATLA M, GERSING K, KRISHNAN KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. **Neuropsychopharmacology.** 2005; 30(2):401-4.
11. BRAMHAM CR, MESSAOUDI E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Prog Neurobiol.** 2005;76(2):99-125
12. V BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH, Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. **Arq Bras Cardiol.** 2007; 89(3) e24-79.

13. BYER LJ. An evidence-based medicine strategy for achieving remission in bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**. 2008; 69. Suppl 3: 31-7.
14. BROWN ES, CHANDLER PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry**. 2001; 3 (1) 171-21.
15. CARTER CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. **Neurochem Int**. 2007; 50(3):461-90.
16. CHANG YC, RAPOPORT SI, RAO JS. Chronic administration of mood stabilizers up regulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. **Neurochem Res**. 2009; 34(3): 536-41.
17. CHAO CC, LEE EHY. Neuroprotective mechanism of glial cell line-derived neurotrophic factor on dopamine neurons: role of antioxidation. **Neuropharmacology**. 1999; (38): 913-916.
18. CHAO, MV. Neurotrophins and their receptors: a converge point for many signaling pathways. **Nat Rev Neurosci**. 2003; 4 (4),199-309.
19. CHAUDRON LH. PIRES RW. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. **J Clin Psychiatry**. 2003; 64 (11) 1284-92.
20. CHEN ZY, JING D, BATH KG, IERACI A, KHAN T, SIAO CJ, HERRERA DG, TOTH M, YANG C, MCEWEN BS, HEMPSTEAD BL, LEE FS. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. **Science**. 2006; 314(5796):140-3.
21. CIRULLI F, FRANZIA N, BRANCHI I, ANTONUCCI MT, ALOE L, SUOMI SJ, ALLEVA E. Changes in plasma levels of BDNF and NGF reveal a gender-selective vulnerability to early adversity in rhesus macaques. **Psychoneuroendocrinology**. 2009; 34(2):172-80.
22. COWAN WM. Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcini: the path to the discovery of nerve growth factor. **Ann Rev Neurosci**. 2001; 24:551-600.
23. CUNHA AB, FREY BN, ANDREAZZA AC, GOI JD, ROSA AR, GONÇALVES CA, SANTIN A, KAPCZINSKI F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. **Neurosci Lett**. 2006; 398(3):215-9.
24. DABAN C, VIETA E, MACKIN P, YOUNG AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. **Psychiatr Clin North Am**. 2005; 28 (2) 469-80.

25. DALGALARRONDO P. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. Porto Alegre. Artmed press, 2000.
26. DALPINO FB, SODRE FL, DE FARIA EC. The use of a hospital laboratory cohort to estimate the prevalence of dyslipidemia in an adult Brazilian population. **Clin Chim Acta**. 2006; 367 (1-2): 189-91.
27. DEL PORTO JA. Bipolar disorder: evolution of the concept and current controversies **Rev Bras Psiquiatr**. 2004; 26: 3 (Supl 3) 3-6.
28. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS DSM-IV-TR (TEXT REVISION). American psychiatry Association press, 2004.
29. DOYLE I. **Nosologia Psiquiátrica**. Rio de Janeiro. Encadernadora Universitária, 1956.
30. DUCRAY A, KREBS SH, SCHALLER B, SEILER RW, MEYER M, WIDMER HR. GDNF-family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon. **Brain Res**. 2006; 1069: 104-112.
31. EGAN MF, KOJIMA M, CALLICOTT JH, GOLDBERG TE, KOLACHANA BS, BERTOLINO A, ZAITSEV E, GOLD B, GOLDMAN D, DEAN M, LU B, WEINBERGER DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**. 2003; 112(2):257-69.
32. EINAT H, YUAN P, GOULD TD, LI J, DU J, ZHANG L, MANJI HK, CHEN G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation, **J Neurosci**. 2003; 23: 7311–7316.
33. ELKIS H, GAMA C, SUPLICY H, TAMBASCIA M, BRESSAN R, LYRA R, CAVALCANTE S, MINICUCCI W. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. **Rev Bras Psiquiatr**. 2008;30(1):77-85.
34. EL-MALLAKH RS, HOLLIFIELD M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. **Psychiatr Q**. 2008; 79(2):139-50.
35. FAJUTRAO L, LOCKLEAR J, PRIAULX J, HEYES A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**. 2009 23;5:3.
36. FLAISHER-GRINBERG S, KRONFELD-SCHOR N, EINAT H. Models of mania: from facets to domains and from animal models to model animals. **J Psychopharmacol**. 2008 (in press)
37. FLECK MP, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, SANTOS L, PINZON V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Rev Saude Publica**. 2000;34(2):178-83.

38. FREY BN, DA FONSECA MMR, MACHADO-VIEIRA R, SOARES J, KAPCZINSKI F. Neuropathological and neurochemical abnormalities in bipolar disorder. **Rev Bras Psiquiatr.** 2004; 26 (3):180-8
39. FREY BN, ANDREAZZA AC , CERESÉR KMM, MARTINS MR, VALVASSORI SS, RÉUS GZ, QUEVEDO J , KAPCZINSKI F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. **Life Sci.**2006; 79 : 281–286.
40. FUKUMOTO T, MORINOBU S, OKAMOTO Y, KAGAYA A, YAMAWAKI S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain, **Psychopharmacology** (Berl). 2001;158: 100–106.
41. GAMA CS, ANDREAZZA AC, KUNZ M, BERK M, BELMONTE-DE-ABREU PS, KAPCZINSKI F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Neurosci. Lett.** 2007; 420: 45–48.
42. GAZALLE FK, ANDREAZZA AC, HALLAL PC, KAUER-SANT'ANNA M, CERESÉR KM, SOARES JC, SANTIN A, KAPCZINSKI F Bipolar depression: the importance of being on remission. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006; 28(2):93-6.
43. GHOSH A, CARNAHAN J, GREENBERG ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. **Science** 1994;263: 1618–1623.
44. GONUL A S, AKDENIZ F, TANELI F, DONAT O, EKER C, VAHIP S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.** 2005; 255:381-6.
45. GUO JJ, KECK PE JR, COREY-LISLE PK, LI H, JIANG D, JANG R, L'ITALIEN GJ. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. **J Clin Psychiatry.** 2006; 67 (7):1055-61.
46. GUO JJ, KECK PE JR, LI H, JANG R, KELTON CM. Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. **Value Health.** 2008; 11(3):416-23.
47. HADJICONSTANTINOU M, MCGUIRE L, DUCHEMIN AM, LASKOWSKI B, KIECOLT-GLASER J, GLASER R. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. **J. Neuroimmunol.** 2001; 116: 102–106.
48. HAJEK T, SLANEY C, GARNHAM J, RUZICKOVA M, PASSMORE M, ALDA M. Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients.**Bipolar Disord.** 2005; 7(3):286-91.
49. HAMILTON M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1960; 23:56-62.

50. HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **Br J Soc Clin Psychol.** 1967; 6:278-96.
51. HEDLUNG JL, VIEWEG BW. The Hamilton Rating Scale for Depression: a Comprehensive Review. **Journal of Operational Psychiatry.** 1979; 10:149-165.
52. HELLWEG R, VON RICHTHOFEN S, ANDERS D, BAETHGE C, RÖPKE S, HARTUNG HD, GERICKE CA. The time course of nerve growth factor content in different neuropsychiatric diseases--a unifying hypothesis. **J Neural Transm.** 1998; 105(8-9): 871-903.
53. HYMAN C, HOFER M, BARDE YA, JUHASZ M, YANCOPOULOS GD, SQUINTO SP et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. **Nature** 1991; 350: 230–232.
54. JIANG X, XU K, HOBERMAN J, TIAN F, MARKO AJ, WAHEED JF, HARRIS CR, MARINI AM, ENOCH MA, LIPSKY RH. BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. **Neuropsychopharmacol.** 2005;30(7):1353-61.
55. JUDD LL, SCHETTLER PJ, AKISKAL HS, MASER J, CORYELL W, SOLOMON D, ENDICOTT J, KELLER M. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. **Int J Neuropsychopharmacol.** 2003; 6(2):127-37.
56. KANDEL ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science.** 2001; 294(5544):1030-8.
57. KAREGE F, SCHWALD M, PAPADIMITRIOU P, LACHAUSSE C, CISSE M. The cAMP-dependent protein kinase A and brain-derived neurotrophic factor expression in lymphoblast cells of bipolar affective disorder. **J Affect Disord.** 2004; 79: 187–192.
58. KATOH-SEMBA R, WAKAKO R, KOMORI T, SHIMEGI H, MIYASAKI N, ITO H, KUMAGAI T, TSUZUKI M, SHIMEGI K, YOSHIDA F, NAKAYAMA A. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. **Int J Dev Neurosci.** 2007; 25 (6):367-72.
59. KAUER-SANT'ANNA M, KAPCZINSKI F, ANDREAZZA AC, BOND DJ, LAM RW, YOUNG LT, YATHAM LM. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. **Int J Neuropsychopharmacol** 2008; 4:1-12.
60. KESSLER RC, MERIKANGAS KR, WANG PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. **Annu Rev Clin Psychol.** 2007; 3:137-58.

61. KRISHNAN KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. **Psychosom Med.** 2005; 67(1):1-8.
62. KONARSKI JZ, MCINTYRE RS, KENNEDY SH, RAFI-TARI S, SOCYNSKA JK, KETTER TA. Volumetric neuroimaging investigators in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. **Bipolar disorder.** 2008; 10 (1): 1-37.
63. KUMAMARU E, NUMAKAWA T, ADACHI N, YAGASAKI Y, IZUMI A, NIYAZ M, KUDO M, KUNIGI H. Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in activity of mitogen-activated protein kinase. **Mol Endocrinol.** 2008; 22 (3) 546-558.
64. KUPFER DJ, FRANK E, GROCHOCINSKI VJ, CLUSS PA, HOUCK PR, STAPF DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. **J Clin Psychiatry.** 2002; 63(2):120-5.
65. KUPKA RW, NOLEN WA, POST RM, MCELROY SL, ALTSHULER LL, DENICOFF KD, FRYE MA, KECK PE JR, LEVERICH GS, RUSH AJ, SUPPES T, POLLIO C, DREXHAGE HA. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. **Biol Psychiatry.** 2002; 51(4):305-11.
66. KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM, LEVERICH GS, NOLEN WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. **J Clin Psychiatry.** 2003; 64(12):1483-94.
67. LANG UE, GALLINAT J, DANKER-HOPFE H, BAJBOUJ M, HELLWEG R. Nerve growth factor serum concentrations in healthy human volunteers: physiological variance and stability, **Neurosci Lett.** 2003; 344: 13–16.
68. LEE J, DUAN W, MATTSON MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediated, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. **Journal of Neurochemistry** 2002; 82: 1367-75.
69. LINDHOLM D, CARROLL P, TZIMAGIOGIS G, THOENEN H. Autocrine/paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. **Eur J Neurosci** 1996; 8: 1452–1460.
70. LINNARSSON S, BJÖRKLUND A, ERNFORS P. Learning deficit in BDNF mutant mice. **Eur J Neurosci.** 1997; 9(12):2581-7.
71. LOU SJ, LIU JY, CHANG H, CHEN PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. **Brain Res.** 2008; 1210: 48-55.
72. LU B, PANG PT, WOO NH. The yin and yang of neurotrophin action. **Nat. Rev. Neurosci.** 2005; 6, 603–614

73. LU Y, CHRISTIAN K, LU B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? **Neurobiol Learn Mem.** 2008; 89(3):312-23
74. LYONS WE, MAMOUNAS LA, RICAURTE GA, COPPOLA V, REID SW, BORA SH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. **Proceedings of the National Academy of United States of America.** 1999; 96:15239-44.
75. MACHADO-VIEIRA R, KAPCZINSKI F, SOARES JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2004; 28(2):209-2.
76. MACHADO-VIEIRA R, DIETRICH MO, LEKE R, CERESER VH, ZANATTO V, KAPCZINSKI F, SOUZA DO, PORTELA LV, GENTIL V. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. **Biol Psychiatry.** 2007; 61(2):142-4.
77. MACKIN P, GALLAGHER P, WATSON S, YOUNG AH, FERRIER N. Changes in brain-derived neurotrophic factor following treatment with mifepristone in bipolar disorder and schizophrenia. **Austr N Z J Psychiatry** 2007; 41:321\_326.
78. MANJI HK, MOORE GJ, RAJKOWSKA G, CHEN G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. **Mol Psychiatry.** 2000; 5(6): 578-93
79. MANJI HK, QUIROZ JA, PAYNE JL, SINGH J, LOPES BP, VIEGAS JS, ZARATE CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. **World Psychiatry.** 2003; 2 (3) 136-46.
80. MARINI AM, JIANG X, WU X, PAN H, GUO Z, MATTSON MP, BLONDEAU N, NOVELLI A, LIPSKY RH. Precondition and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli. **Amino Acids** 2007; 32: 299-304.
81. MARTINOWICH K, MANJI H, LU B. New insights into BDNF functions in depression and anxiety. **Nat Neurosci.** 2007;10(9):1089-93.
82. MCELROY SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. **J Clin Psychiatry.** 2004;65 Suppl 15:35-44
83. MERIKANGAS K, YU K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. **Clin Neurosci Res.** 2002; 2: 127-41.
84. MONTELEONE P, SERRITELLA C, MARTIADIS V, MAJ M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. **Bipolar Disord** 2008; 10: 95–100.



85. MORRISS R, MOHAMMED FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. **J Psychopharmacol.** 2005; 19(6):94-101.
86. MURER MG, YAN Q, RAISMAN-VORAZI R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Prog Neurobiol.** 2001; 63 (1): 71-124.
87. NEVES FS, MALLOY-DINIZ LF, CORRÊA H. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities? **J Clin Psychiatry.** 2009; 70(1):13-8.
88. OTSUKI K, UCHIDA S, WATANUKI T, WAKABAYASHI Y, FUJIMOTO M, MATSUBARA T, FUNATO H, WATANABE Y. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. **J Psychiat Res.** 2008; 42: 1145–1153.
89. PALOMINO A, VALLEJO-ILLARRAMEDI A, GONZÁLEZ-PINTO A, ALDAMA A, GONZÁLEZ-GÓMEZ C, MOSQUETA F, GONZÁLEZ-GARCÍA G, MATUTE C. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. **Schizophr Res.** 2006; 86 (1-3) 321–322.
90. PANG PT, TENG HK, ZAITSEV E, WOO NT, SAKATA K, ZHEN S, TENG KK, YUNG WH, HEMPSTEAD BL, LU B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. **Science.** 2004; 306(5695):487-91.
91. PARK SW, LEE SK, KIM JM, YOON JS, KIM YH. Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. **Neurosci Lett.** 2006; 402(1-2):25-9.
92. PASSOS VM, BARRETO SM, DINIZ LM, LIMA-COSTA MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community—the Bambui health and aging study. **Sao Paulo Med J.** 2005; 123 (2): 66-71.
93. PATTABIRAMAN PP, TROPEA D, CHIARUTTINI C, TONGIORGI E, CATTANEO A, DOMENICI L. Neuronal activity regulates the developmental expression and subcellular localization of cortical BDNF mRNA isoforms in vivo. **Mol Cell Neurosci.** 2005; 28(3):556-70.
94. PILLAI A, TERRY AV JR, MAHADIK SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. **Schizophr Res.** 2006; 82(1):95-106.
95. POO, M. Neurotrophins as synaptic modulators. **Nat Rev Neurosci.** 2001; 2(4):24-32.
96. POST RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. **J Psychiatr Res.** 2007; 41(12):979-90.

97. QIAN L, ZHAO J, SHI Y, ZHAO X, FENG G, XU F, ZHU S, HE L. Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. **Biochem Biophys Res. Commun.** 2007; 353 (3) 738-743.
98. QUINTERO EM, WILIS LM, ZAMAN V, LEE J, BORGER HA, TOMAC A, HOFFER BJ, STROMBERG I, GRANHOLM AC. Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for neuronal survival in locus coeruleus-hippocampal noradrenergic pathway. **Neuroscience.** 2004; 124:137-46.
99. REGENOLD WT, THAPAR RK, MARANO C, GAVIRNENI S, KONDAPAVULURU PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. **J Affect Disord.** 2002; 70 (1):19-26.
100. REICHARDT LF. Neurotrophin-regulated signaling pathways. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 2006; 361(1473):1545-64.
101. REIS HJ, NICOLATO R, BARBOSA IG, TEIXEIRA DO PRADO PH, ROMANO-SILVA MA, TEIXEIRA AL Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. **Neurosci Lett.** 2008 ;439(2):157-9.
102. ROCERI M, HENDRIKS W, RACAGNI G, ELLENBROEK BA, RIVA MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. **Mol Psychiatry.** 2002;7(6):609-16
103. ROCERI M, CIRULLI F, PESSINA C, PERETTO P, RACAGNI G, RIVA MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. **Biol Psychiatry.** 2004; 55(7):708-14.
104. ROSA AR, FREY BN, ANDREAZZA AC, CERESER KM, CUNHA ABM, QUEVEDO J, SANTIN A, GOTTFRIED C, GONCALVES CA, VIETA E, KAPCZINSKI F. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during maniac and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. **Neurosci Lett.** 2006; 407 (2): 146-50
105. RUMAJOGEE P, VERGÉ D, HAUNON N, BRISORGUEIL MJ, HEN R, LESCH KP, HAMON M, MIQEL MC. Adaption of the serotonergic neuronal phenotype in the absent of 5-HT autoreceptors or the 5-HT transporter: involvement of BDNF and cAMP. **Eur J Neurosci** 2004;19:937-944
106. SADOCK BJ, SADOCK VA, editors. **Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences / clinical psychiatry.** Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Klumer Business Press; 2007.

107. SANCHES M, KESHAVAN MS, BRAMBILLA P, SOARES JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2008; 32(7):1617-27.
108. SARABI A, HOFFER BJ, OLSON L, MORALES M. GFR alpha-1 is expressed in parvalbumin GABAergic neurons in the hippocampus. **Brain Res**. 2000; 877: 262–270.
109. SCHINDOWSKI K, BELARBI K, BUE'E L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. **Genes Brain Behav**. 2008; 7 (S1), 43–56.
110. SCHULTE-HERBRÜGGEN O, ECKART S, DEICKE U, KÜHL A, OTTEN U, DANKER-HOPFE H, ABRAMOWSKI D, STAUFENBIEL M, HELLWEG R. Age-dependent time course of cerebral brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 in APP23 transgenic mice. **J Neurosci Res**. 2008;86(12): 2774-83.
111. SERRETTI A, MANDELLI L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. **Mol Psychiatry**. 2008; 13(8):742-71.
112. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH, AMORIM P, JANAVS J, WEILLER E, ET AL. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**. 1998;59 (Suppl 20):22-33;quiz 4-57
113. SICHIERI R, BAIMA J, MARANTE T, DE VASCONCELLOS MT, MOURA AS, VAISMAN M. Low prevalence of hypothyroidism among Black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2007; 66 (6): 803-7.
114. SINGH JB, ZARATE CA JR. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. **Bipolar Disord**. 2006; 8(6):696-709.
115. SHOVAL G, WEIZMAN A. The possible role of neurotrophins in pathogenesis and therapy of schizophrenia. **Eur Neuropsychopharmacol**. 2005; 15 (3): 319-29.
116. TAKEBAYASHI M, HISAOKA K, NISHIDA A, TSUCHIOKA M, MIYOSHI I, KOZURU T, HIKASA S, OKAMOTO Y, SHINNO H, MORINOBU S, YAMAWAKI S. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. **Int J Neuropsychopharmacol**. 2006; 9(5):607-12.
117. TAN YL, ZHOU DF, CAO LY, ZOU YZ, ZHANG XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. **Neurosci Lett**. 2005; 382 :27–32.
118. TAPIA-ARANCIBIA L, RAGE F, GIVALOIS L, ARANCIBIA S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. **Front Neuroendocrinol**. 2004; 25 (2): 77-107.

119. TEIXEIRA PJ, ROCHA FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr.** 2007; 29(4):330-6.
120. TSANKOVA N, RENTHAL W, KUMAR A, NESTLER EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Nat Rev Neurosci.** 2007;8(5):355-67
121. TSENG M, ALDA M, XU L, SUN X, WANG J, GROF P, TURECKI G, ROULEAU G, YOUNG LT. BDNF protein levels are decreased in transformed lymphoblasts from lithium-responsive patients with bipolar disorder. **J Psychiatry Neurosci** 2008; 33(5):449–53.
122. TAYLOR V, MACQUEEN G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. **J Clin Psychiatry.** 2006; 67(7):1034-41.
123. TRAMONTINA JF, ANDREAZZA AC, KAUER-SANT'ANNA M, STERTZ L, GOI J, CHIARANI F, KAPCZINSKI F. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. **Neurosci Lett.** 2009; 452 : 111–113
124. VAN WINKEL R, DE HERT M, VAN EYCK D, HANSSSENS L, WAMPERS M, SCHEEN A, PEUSKENS J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disord.** 2008; 10(2):342-8.
125. VALENZUELA MJ, BREAKSPEAR M, SACHDEV P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular and cortical network mechanisms. **Brain Res Rev.** 2007; 56(1): 198-213.
126. VALVASSORI SS, STERTZ L, ANDREAZZA AC, ROSA MI, KAPCZINSKI F, STRECK EL, QUEVEDO J. Lack of effect of antipsychotics on BDNF and NGF levels in hippocampus of Wistar rats. **Metab Brain Dis.** 2008; 23(2):213-9.
127. VIETA E, COLOM F, CORBELLA B, MARTÍNEZ-ARÁN A, REINARES M, BENABARRE A, GASTÓ C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. **Bipolar Disord.** 2001; 3 (5):253-8.
128. VILELA JAA, LOUREIRO SR. Escala de Avaliação de Mania de Young-Estudos das Qualidades Psicométricas da Versão Brasileira. **Rev Psiq Clin.** 1998; 25:113-119.
129. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br J Psychiatry** 1978; 133: 429–435.
130. YOSHIMURA R, NAKANO Y, HORI H, IKENOUCI A, UEDA N, NAKAMURA J. Effect of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorders. **Hum Psychopharmacol Clin Exp.** 2006; 21:433-38.

131. ZARATE CA, SINGH J, MANJI HK. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry**. 2006; 59:1006–1020.
132. ZIEGENHORN AA, SCHULTE-HERBRÜGGEN O, DANKER-HOPFE H, MALBRANC M, HARTUNG HD, ANDERS D, LANG UE, STEINHAGEN-THIESSEN E, SCHAUB RT, HELLWEG R. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. **Neurobiol Aging**. 2007;28(9):1436-45.

# **ANEXOS**

**ANEXO A. Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D)**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.**

**1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2 ( ) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3 ( ) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4 ( ) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

**2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2 ( ) Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.

3 ( ) A doença atual é um castigo.

4 ( ) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

**3. SUICÍDIO**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sente que a vida não vale a pena.

2 ( ) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.

4 ( ) Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

#### **4. INSÔNIA INICIAL**

0 ( ) Sem dificuldades para conciliar o sono.

1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

#### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2 ( ) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

#### **6. INSÔNIA TARDIA**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2 ( ) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

#### **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.



- 2 ( ) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3 ( ) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

**8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

- 0 ( ) Pensamento e fala normais.
- 1 ( ) Leve retardo à entrevista.
- 2 ( ) Retardo óbvio à entrevista.
- 3 ( ) Entrevista difícil.
- 4 ( ) Estupor completo.

**9. AGITAÇÃO**

- 0 ( ) Nenhuma.
- 1 ( ) Inquietude.
- 2 ( ) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- 3 ( ) Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4 ( ) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

**10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

0 ( ) Sem dificuldade.

1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.

2 ( ) Preocupação com trivialidades.

3 ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4 ( ) Medos expressos sem serem inquiridos.

**11. ANSIEDADE SOMÁTICA (Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar frequentemente)**

0 ( ) Ausente :

1 ( ) Leve

2 ( ) Moderada

3 ( ) Grave

4 ( ) Incapacitante

**12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

0 ( ) Nenhum

1 ( ) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

2 ( ) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

**13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

0 ( ) Nenhum

1 ( ) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
Perda de energia e cansaço.

2 ( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

**14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0 ( ) Ausentes

1 ( ) Leves

2 ( ) Intensos

**15. HIPOCONDRIA**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 ( ) Preocupação com a saúde

3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda,etc.

4 ( ) Idéias delirantes hipocondríacas.

**16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0 ( ) Sem perda de peso.

1 ( ) Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2 ( ) Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)

3 ( ) Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0 ( ) Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1 ( ) Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2 ( ) Mais de 1 Kg de perda por semana.

3 ( ) Não avaliada.

### **17. CRÍTICA**

0 ( ) Reconhece que está deprimido e doente.

1 ( ) Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2 ( ) Nega estar doente.

**ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 17 ITENS: \_\_\_\_\_(Faixa de variação: 0-50)**

**ANEXO B. Escala de Young para Avaliação de Mania (YOUNG)**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.**

**1. HUMOR E AFETO ELEVADOS**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Humor e afeto discreta ou possivelmente aumentados quando questionado.

2 ( ) Relato subjetivo de elevação clara do humor.

3 ( ) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.

4 ( ) Eufórico; risos inadequados, cantando.

**2. ATIVIDADE MOTORA - ENERGIA AUMENTADAS**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motoras.

2 ( ) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados.

3 ( ) Energia excessiva; as vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).

4 ( ) Excitação psicomotora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)

**3. INTERESSE SEXUAL**

0 ( ) Normal; sem aumento.

1 ( ) Discreta ou possivelmente aumentado.

2 ( ) Descreve aumento subjetivo; quando questionado

3 ( ) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.

4 ( ) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou por outras pessoas

#### **4. SONO**

0 ( ) Não relata diminuição do sono.

1 ( ) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos que o habitual.

2 ( ) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos que o habitual.

3 ( ) Relata diminuição da necessidade de sono.

4 ( ) Nega necessidade de sono

#### **5. IRRITABILIDADE**

0 ( ) Ausente.

2 ( ) Subjetivamente aumentada.

4 ( ) Irritável em alguns momentos da entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.

6 ( ) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.

8 ( ) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

#### **6. FALA (Velocidade e quantidade)**

0 ( ) Sem aumento.

2 ( ) Percebe-se mais falante que o seu habitual

4 ( ) Aumento da velocidade ou da quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, as vezes com solicitação, consegue-se interromper a fala.

6 ( ) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende as solicitações, fala junto com o entrevistador).

8 ( ) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

## **7. LINGUAGEM – DISTÚRBIO DO PENSAMENTO**

0 ( ) Sem alterações.

1 ( ) Circunstancial, pensamentos rápidos.

2 ( ) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.

3 ( ) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldades para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

4 ( ) Incoerência; comunicação impossível.

## **8. CONTEÚDO**

0 ( ) Normal.

2 ( ) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis.

4 ( ) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso .

6 ( ) Idéias supervalorizadas.

8 ( ) Delírios.

### **9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO**

0 ( ) Ausente.

2 ( ) Sarcástico; barulhento, as vezes, desconfiado.

4 ( ) Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada.

6 ( ) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

### **10. APARÊNCIA**

0 ( ) Arrumado e vestido apropriadamente.

1 ( ) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

2 ( ) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

3 ( ) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

4 ( ) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

### **11.INSIGHT (Discernimento)**

0 ( ) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento.

1 ( ) Insight duvidoso: com argumento admite possível doença e necessidade de tratamento.



2 ( ) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

3 ( ) Insight ausente: com argumento admite de forma vaga alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

4 ( ) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.