

RELAÇÃO DO TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR COM O FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E ALTERAÇÕES MOLECULARES

RELATIONSHIP OF MOOD DISORDER BIPOLAR WITH BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) AND MOLECULAR CHANGES

TÍTULO RESUMIDO: TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR ASSOCIADO AO BDNF E ALTERAÇÕES MOLECULARES

Resumo: O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por oscilações ou mudanças cíclicas de humor. Classificado em Tipo I (predomínio de episódios maníacos) forma mais severa da doença e o Tipo II (predomínio de episódios hipomaníacos). Possui origem multifatorial, incluindo influências ambientais, biológicas e genéticas acometendo cerca de 1% a 2% da população geral. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura nas bases de dados eletrônicos abordando o transtorno de humor bipolar com o papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e alterações moleculares. Devido ao elevado índice de pacientes acometidos e as diversas hipóteses estudadas por pesquisadores para elucidar os mecanismos envolvidos na doença, este estudo faz-se necessário a fim de contribuir na compreensão da mesma. Conclui-se, que embora haja diversos estudos relacionando polimorfismos à predisposição do THB a fisiopatologia da doença ainda não foi elucidada completamente, necessitando de pesquisas adicionais com o intuito de auxiliar na compreensão e progressão da mesma.

Descritores: Transtorno de Humor Bipolar; Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF); Alterações Genéticas, Polimorfismos.

Abstract: The Bipolar Disorder (BD) is a chronic psychiatric disease characterized by mood oscillations or mood cyclic changes. It is classified as Type I (one or more manic episodes), the most severe kind of the disease, and Type II (one or more hypomanic episodes). Its causes clinical variations between individuals, and the contributions may come from environmental, biological and genetic factors, epidemiologic varies among 1% to 2% of general population. The purpose of the present study was to perform a literature review on electronic data base approaching bipolar disorder with the role of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and molecular changes. Due to the high rate of patients affected and the various hypotheses studied by researchers to elucidate the mechanisms involved in the disease, this study is necessary in order to contribute to the understanding of it. It was conclude that, even though there are many studies relating polymorphisms to predisposition do bipolar disorder, the physiopathology of the disease was not elucidated completely yet, and additional researches are needed in order to help understanding its progression.

Keywords: Bipolar Disorder; Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF); Genetic Changes, Polymorphisms. *Pediatra. Psiquiatra da Infância e da Adolescência.*

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

Doutorado pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E-mail: ekuczynski@uol.com.br

I. Introdução

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é a sexta causa mais comum de incapacidade entre jovens e adultos e um dos três distúrbios psiquiátricos mais comuns, além de esquizofrenia e depressão. É uma doença crônica caracterizada por dois ou mais episódios de oscilações de humor compreendendo diferentes fases: maníaca (euforia), hipomaníaca, depressão e mista, que ocorre normalmente entre a adolescência e o início da fase adulta. A fase maníaca é representada, principalmente, por sintomas intensos. Nesta, todas as demonstrações de sentimentos são extravagantes: sensação de euforia (independentemente dos eventos ocorridos), extrema irritação, sensação de poder, elevação de energia física, aceleração cognitiva e hiperatividade. A fase hipomaníaca é caracterizada por sintomas mais brandos quando comparado à fase maníaca. No estágio de depressão observa-se o oposto da fase maníaca: redução do humor, sentimento de tristeza acompanhado de melancolia, perda de interesse nas atividades, baixa autoestima, entre outros. Já o estado misto ocorre quando o estágio de mania ou hipomania e depressão se alternam por um período instável. Os pacientes com características graves de mania ou depressão podem apresentar sintomas psicóticos, como alucinações e delírios^{1,2,3}. Todos os pacientes portadores do THB têm episódios maníacos ou hipomaníacos, mas não necessariamente tenham episódios depressivos⁴.

O Transtorno de Humor Bipolar é subdividido em Transtorno de Humor Bipolar tipo I, que é a forma mais grave da doença, sendo caracterizado, principalmente, por episódios severos de mania, depressão ou episódios mistos. O Transtorno de Humor Bipolar tipo II é a forma mais branda, sendo definido por episódios hipomaníacos³. A fisiopatologia da doença ainda é muito complexa, pois envolve múltiplos fatores, incluindo influências ambientais e genéticas, como genes relacionados com a predisposição e polimorfismos responsáveis por alterações nas funções celulares. Estudos prévios relataram que existem contribuições biológicas significativas para a etiologia do transtorno. Dentre estas destacam-se as vias de sinalização celular responsáveis pela regulação da neuroplasticidade e sobrevivência das células e, também, a diminuição dos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do

Cérebro (BDNF). Tais fatores acarretam uma redução da neurogênese e o aumento da vulnerabilidade celular⁵.

O nível de estresse pode predispor ao desencadeamento da doença e influencia diretamente no curso da mesma. Os pacientes bipolares apresentam uma desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é responsável pela modulação do estresse^{6,7}. Essas diversas hipóteses, correlacionadas, tornam o tratamento e o diagnóstico de difícil acesso e entendimento. Os estudos de Emil Kraepelin (1899) foram decisivos no curso da doença, pois separaram as psicoses em dois grupos, a demência precoce e a insanidade maníaca-depressiva, servindo como base para as classificações de diagnósticos usadas hoje em dia⁸. Os critérios de diagnósticos mais utilizados pelos profissionais de saúde mental para determinar o Transtorno de Humor Bipolar são estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e pelo Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição (DSM-IV-TR), sendo que as classificações da doença são de acordo com os estágios. Segundo a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10 F31) o transtorno afetivo bipolar se enquadra entre os transtornos do humor (afetivos)^{3,9}. A expectativa de vida dos pacientes é reduzida em 25 a 30 anos em comparação com indivíduos saudáveis, pois normalmente possuem um estilo de vida sedentário elevando o risco de doenças cardiovasculares, neurológicas e distúrbios metabólicos e tendem a exibir mais comportamentos de risco do que indivíduos saudáveis^{17,1}. O THB tem a maior taxa de todas as doenças psiquiátricas. Aproximadamente 26% do pacientes tentam suicídio, sendo que 4% conseguem efetivamente. Quando os pacientes são diagnosticados e tratados corretamente, esse índice diminui cerca de 10%^{11,12}.

Tendo em vista as diversas hipóteses sugeridas por pesquisadores nos últimos anos para tentar elucidar a fisiopatologia do THB, faz-se necessária a ampliação de estudos da área. Vale ressaltar a alta prevalência afetando aproximadamente 254 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo 2,4 milhões de pessoas no Reino Unido, 12 milhões nos Estados Unidos (EUA) e cerca 7,6% de pessoas afetadas no Brasil^{13,14}. Já na população em geral, o índice varia entre 1,0% e 2,0%. Assim, fica evidente que o THB é um problema de saúde de significativa relevância mundial¹⁵. Em decorrência de um diagnóstico tardio ou ineficaz, deve-se considerar a elevada porcentagem de pacientes que possuem restrições de desenvolver suas funções sociais e pessoais. Em razão disto, este estudo é de suma importância. O presente trabalho teve como ob-

jetivo realizar uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados eletrônicas PUBMED, SCIENCE DIRECT e SCIELO em busca de artigos originais e de revisão abordando o transtorno de humor bipolar destacando o papel da neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e polimorfismos genéticos. Nesta perspectiva, teve como objetivo complementar auxiliar profissionais da saúde na compreensão dos principais mecanismos envolvidos na doença.

II. Neurotrofinas

As neurotrofinas ou fatores neurotróficos constituem um grupo de proteínas que auxiliam na sobrevivência dos neurônios ligando-se aos receptores nas terminações neuronais. Após serem internalizadas, algumas são transportadas para o corpo celular do neurônio dando origem a proteínas participantes dos processos de crescimento, desenvolvimento e sobrevivência neuronal. As demais neurotrofinas são transportadas para a terminação neuronal sendo responsáveis pela conservação da integridade do neurônio pós-sináptico¹⁶.

O Fator de Crescimento Nervoso (Nerve Growth Factor - NGF) foi o primeiro membro da família das neurotrofinas a ser descoberto em 1951, molécula que em 1986 rendeu o Prêmio Nobel. O segundo membro foi o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em 1982. A família das neurotrofinas é formada principalmente pelo fator de crescimento nervoso (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina-3 (NT3), a neurotrofina-4/5¹⁷.

As funções das neurotrofinas são reguladas por receptores da família tirosina-quinase (TrKA, TrKB e TrKC), embora possam se ligar com menor afinidade ao receptor p75NTR (membro da família do fator de necrose tumoral). O Fator de Crescimento Nervoso interage com os receptores TrKA que é a molécula que desempenha um papel fundamental na regeneração de nervos periféricos e o BDNF ativa principalmente os receptores TrKB. Neurotrofina-3 (NT3), neurotrofina-4/5 possuem ligação ao receptor TrKC¹⁸. Há uma hipótese que neurotrofinas, como o Fator Neurotrófico cerebral (Brain-Derive Neurotrophic Factor/BDNF) e os neuropeptídeos induzidos por BDNF, possuam papel importante nas desordens afetivas^{7,19}. Após a exposição ao estresse crônico, ocorre uma diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Consequentemente, há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular⁵.

III. Papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no Transtorno de Humor Bipolar

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro possui importante função na diferenciação e sobrevivência dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), na regulação da plasticidade sináptica, neurogênese, na aprendizagem e na memória na fase adulta. Está envolvido, diretamente, no crescimento e na plasticidade neuronal do hipocampo e da amígdala¹⁷.¹⁹. Estudos sugerem que mudanças na neuroplasticidade, na capacidade de resistência da célula e na conexão neuronal são as principais descobertas neuropatológicas da doença²⁰.

As alterações nos níveis de BDNF em pacientes portadores de THB estão sendo descritas, ultimamente, como os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença^{21,22}. O BDNF no sangue periférico pode ser dosado no soro e no plasma sanguíneo e estes níveis possuem uma significativa relação com os níveis do BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR), pois esta neurotrofina atravessa a barreira hematoencefálica sendo plausível que os níveis periféricos de BDNF informem seus níveis cerebrais. No THB, esses dados se tornaram aliados na compreensão da fisiopatologia da doença, pois entende-se que os níveis de BDNF se alterem de acordo com o estágio do transtorno, ou seja, mania, depressão e eutímia²³.

Os níveis de BDNF no soro de pacientes bipolares nos episódios maníacos e depressivos encontram-se diminuídos, restabelecendo-se aos níveis normais na eutímia. Essa neurotrofina também se mostrou diminuída na progressão da doença, pois foram encontrados níveis baixos em indivíduos na fase crônica ou na fase final da doença quando comparados com indivíduos na fase inicial. Sabe-se que os níveis séricos da molécula de BDNF estão reduzidos nos pacientes com depressão maior e transtorno de humor bipolar^{24,25}. Assim, sugere-se que o BDNF represente uma importante função na progressão do THB, podendo ser considerado um biomarcador^{26,27}.

Os níveis de BDNF também podem ser influenciados pela idade. Em pacientes jovens, os níveis tendem a ser semelhantes com indivíduos saudáveis²⁷. Estudos prévios relataram que jovens com THB tratados no início da doença apresentam menor toxicidade sistêmica, evidenciando a importância de diagnóstico e intervenção precoce²⁸. Por outro lado, segundo Magalhães e colaboradores (2012) a toxicidade estaria mais relacionada ao número de episódios do que à idade, a cada episódio ocorre mais prejuízo cognitivo e disfunção

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

celular ao retornar a fase de eutímia ²⁹. Diversos são os fármacos com ações para estabilizar o humor que são capazes de aumentar os níveis de BDNF no hipocampo. O lítio é um dos representantes farmacológicos característicos com função de elevar os níveis desta neurotrofina. Tal fármaco possui propriedade anti-apoptótica, evitando a atrofia celular e promovendo a neuroproteção ²⁹. Existem ainda indicativos de que o tratamento bem-sucedido da mania associa-se com a normalização dos níveis da neurotrofina ³⁰.

Um estudo avaliou os níveis de BDNF no plasma de pacientes bipolares com a doença em longo prazo (+/- 20 anos de doença) em comparação com indivíduos saudáveis. Os pacientes com THB na fase de mania apresentaram um aumento de 1,90 vezes nos níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,001$), enquanto que os doentes em remissão apresentaram um aumento de 1,64 vezes nos níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,03$). Assim, conclui-se que os pacientes com a doença em longo prazo apresentam altos níveis de BDNF na circulação ²². No entanto, os mecanismos de ação da redução dos níveis plasmáticos de BDNF ainda não estão completamente elucidados ²⁹.

IV. Genética do Transtorno de Humor Bipolar

De acordo com alguns estudos, a genética representa um forte componente para o desenvolvimento do transtorno de humor bipolar. Indivíduos podem possuir uma predisposição ao transtorno através de ações e interações de múltiplos genes que em conjunto com fatores ambientais podem propiciar o surgimento da doença. Diversas hipóteses estão sendo utilizadas para identificar regiões do genoma e dos genes para que se possa compreender a fisiopatologia da doença. Estudos como de ligação, estudos de associação de genes candidatos e estudos de associação do genoma se fazem presentes³¹.

Estudos realizados com gêmeos idênticos (monozigóticos), irmãos de adoção e famílias com mais de uma pessoa portadora do transtorno de humor bipolar ressaltam a ideia da etiologia multifatorial da doença, em que, fatores genéticos e fatores ambientais estão interligados no desenvolvimento do transtorno. A prevalência entre gêmeos monozigóticos varia de 61% a 75% e o risco de desenvolver THB em parentes de primeiro grau de um portador encontra-se entre 1,5% e 15%. A importância da participação dos fatores ambientais esclarece a ocorrência de gêmeos monozigóticos, que compartilham grande parte do genoma, onde só um desenvolve o THB ³².

As alterações moleculares possuem associação com a suscetibilidade do desenvolvimento do THB. Entre eles estão principalmente, os genes envolvidos com os sistemas de neurotransmissão, o gene transportador da serotonina (5-HTTR), gene da enzima que degrada as catecolaminas (Catechol-O-Methyltransferase – COMT) e o gene da enzima que degrada as monoaminas (Monoamine Oxidase – MAO). O gene envolvido com a maturação e a sobrevivência neuronal, o Fator Neurotrófico cerebral (BDNF) e mudanças na via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) ^{33,34}.

O gene da neurotrofina BDNF está fortemente associado com a predisposição do desenvolvimento do THB. Este gene possui uma estrutura complexa composta por 11 exons e nove promotores funcionais, está localizado no cromossomo 11 e possui um polimorfismo de base única (single nucleotide polymorphism – SNP) rs6265 ⁴⁹. O polimorfismo é definido por uma substituição nucleotídica de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 196 levando a uma substituição de aminoácido valina por uma metionina (Val/Met) no códon 66 do BDNF em humanos (Val66Met). Essa substituição afeta o transporte intracelular e secreção da molécula, ocasionando a redução da sua secreção e associando-se às disfunções relacionadas ao estresse como ansiedade e depressão ^{24, 35}. O polimorfismo Val66Met também está associado na morfologia cerebral, pois a presença do alelo Met conduz a três defeitos de tráfico celular: a diminuição da variação da distribuição do BDNF em dendritos neuronais, a diminuição do BDNF variante para grânulos de secreção e a insuficiência da regulação da secreção. Os pacientes portadores do alelo Met66 geralmente possuem volumes menores de substância cinzenta do cérebro ³⁶.

O sistema dopaminérgico tem sido extensivamente estudado em THB ³³. A enzima que degrada as catecolaminas (Catechol-O-Methyltransferase – COMT) exerce um importante papel na degradação dos neurotransmissores, dopamina, epinefrina e norepinefrina. O gene que codifica essa enzima contém um polimorfismo de nucleotídeo único (rs4680) que altera um códon de valina para um códon de metionina (Val/Met) na posição 158 da forma ligada a membrana e na posição 108 da forma solúvel (Val108/158Met), localizado no cromossomo 22q11.2 tem sido associado com a esquizofrenia e o transtorno de humor bipolar ^{37, 38}.

As disfunções da Monoamina Oxidase (MAO) estão associadas aos níveis anormais de neurotransmissores, tais como

ARTIGO DE REVISÃO

**SUYAN GEHLM RIBEIRO DOS SANTOS¹,
CARLA STREIT²**

REVISÃO

a serotonina que são essenciais nos transtornos de humor. Este gene codifica a enzima que degrada as monoaminas, como os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina. Existem duas formas descritas, a MAOA que exerce sua função principalmente sobre a serotonina 5-HT e a noradrenalina e a MAOB que age sobre as sobre as feniletilaminas e a benzilamina³⁹. O gene que codifica a MAOA encontra-se no braço curto do cromossomo X, entre as bandas Xp11.23 e Xp11.43, possuindo 15 exons na sua estrutura. Diversos polimorfismos foram identificados na região promotora da MAOA em seus introns e exons³⁹. A primeira hipótese de que a MAOA estaria relacionado à variação do comportamento humano foi descrita a partir de uma família holandesa, onde diversos membros eram portadores de deficiência mental e mudanças de comportamento. Foi evidenciado que essa mutação era funcional sendo responsável pela diminuição da atividade da MAOA.³⁹ Todavia, Nishioka e colaboradores (2011) após realizar uma revisão da literatura concluíram que não houve associação significativa entre os polimorfismos MAOA-mVNTR e transtorno de humor bipolar e esquizofrenia³⁹.

As crescentes compreensões da fisiopatologia do THB relatam associações entre os genes que regulam a neurotransmissão de serotonina (hidroxitriptamina - 5-HT) e o desenvolvimento da doença, como o gene transportador da serotonina (5-HTT). A serotonina é um neurotransmissor responsável pela regulação de processos biológicos e psicológicos incluindo o humor, o sono, o apetite, o ritmo cardíaco, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora, o tônus muscular e as funções intelectuais. O gene que codifica uma proteína que transporta a serotonina é chamado de família portadora de soluto⁶ (neurotransmissor transportador, serotonina), membro⁴ (SLC6A4) localizado cromossomo¹⁷ (17q11.1-q12)^{31,40}. Um polimorfismo funcional (5-HTTLPR) no promotor do gene resulta em duas variações alélicas primárias de diferentes comprimentos e atividade, um alelo de comprimento (L) que consiste em 16 repetições e um alelo curto (S), constituído por 14 repetições^{31,41}. O alelo S pode estar relacionado ao comportamento suicida⁴². Um estudo avaliou a frequência do polimorfismo 5-HTTLPR em 198 pacientes bipolares e 103 controles saudáveis. A frequência de portadores do alelo S foi maior apenas em pacientes que haviam feito uma tentativa de suicídio violento quando comparados com os controles saudáveis. Assim, foi demonstrado que o polimorfismo está relacionado com o compor-

tamento suicida de pacientes com o transtorno de humor bipolar, podendo ser um aliado para previsão do suicídio⁴¹.

Um estudo comparativo entre a frequência do polimorfismo do gene transportador da serotonina revela que a atividade do alelo S foi maior nos pacientes comparada com os controles (51,1% em bipolar, 54,3% em unipolar e 39,4% no grupo controle). Estes dados reforçam a ideia de que a presença do alelo S pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de distúrbio afetivo⁴³. Outros autores relataram que o genótipo S/S e o alelo S foram significativamente mais frequentes no grupo de pacientes com transtorno de humor bipolar que não responderam ao tratamento com o estabilizador de humor, lítio, comparado com os grupos de pacientes que obtiveram uma resposta parcial (redução de 50% no índice de episódios de alteração de humor) e o grupo que obteve resposta (não teve episódios de alteração de humor)^{44,45}.

A via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) envolvida no crescimento celular, diferenciação, apoptose e expressão gênica representa uma importante função na transdução de sinal celular e esta diretamente ligada a fisiopatologia do THB. É formada a partir da enzima intracelular adenililciclase e é ativada pelas subunidades da proteína G que converte o ATP (Trifosfato de adenosina) no segundo mensageiro, AMP cíclico. AMPC ativa a proteína quinase A (PKA) que por sua vez fosforila diversas proteínas intracelulares regulando elementos do citoesqueleto, fatores de transcrição e canais iônicos, como por exemplo, a família de proteínas CREB (fator de transcrição, proteína de ligação ao elemento de resposta AMPC) que regula diversos processos neuronais, incluindo excitação, desenvolvimento e apoptose de neurônios e plasticidade sináptica. Tem sido demonstrado o aumento de atividade desta via em pacientes com THB^{33,46}. Um estudo relatou que polimorfismos SNP nos genes da família CREB, principalmente no gene CREB1 localizado no cromossomo 2q32-34 (CREB1-IH e CREB1-7H ambos com $p < 0,002$) estariam associados com a resposta do lítio em pacientes com transtorno de humor bipolar. O lítio diminui a fosforilação do CREB, resultando em alterações na expressão de genes de resposta AMPC⁴⁷. Estes achados sugerem que as modificações nas expressões dos genes podem estar envolvidas no mecanismo de ação do tratamento com lítio, uma opção farmacológica amplamente utilizada em pacientes com THB³³. Um estudo, previamente publicado, testou a associação de 29 variantes genéticas SNPs que co-

dificam os componentes da via de sinalização AMPc com o transtorno de humor bipolar tipo I e Tipo II e concluiu que o gene PDE10A teve associação ao THB tipo I e os genes DISC1 E GNAs com o THB tipo II ⁴⁸.

V. Considerações Finais

O transtorno de humor bipolar é considerado uma doença grave de grande abrangência mundial e de diagnóstico complexo, pois envolve múltiplos fatores. Nos últimos anos, diversos pesquisadores vêm tentando elucidar a fisiopatologia da doença na busca de uma possível prevenção e um tratamento mais efetivo. Diversas hipóteses genéticas são sugeridas, dentre elas a associação de genes e polimorfismos como precursores da predisposição ao THB. Os principais alvos estudados são as alterações nas neurotrofinas, em especial no BDNF e alterações moleculares nos genes envolvidos com os sistemas de neurotransmissão. A salientar o gene transportador da serotonina (5-HTTR), o gene da enzima que degrada as catecolaminas (COMT) e o gene da enzima que degrada as monoaminas (Monoamine Oxidase – MAO) bem como as mudanças na via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Como o BDNF exerce importante função na diferenciação e sobrevivência dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), como a formação de novos neurônios, a aprendizagem e a memória, as alterações nos seus níveis podem ser consideradas mecanismos de suma importância na fisiopatologia na doença. Essa neurotrofina pode ser considerada um potencial biomarcador no diagnóstico, pois pode ser dosada no plasma sanguíneo e estes níveis possuem significativa relação com os níveis do BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR), representado os níveis cerebrais. Outra justificativa para o BDNF ser considerado um biomarcador é que seus níveis podem estar correlacionados aos estágios da doença. Em episódios maníacos e depressivos os mesmos encontram-se diminuídos restabelecendo-se aos níveis normais, na eutímia. Além disso, os pacientes com a doença em longo prazo apresentam altos níveis de BDNF na circulação facilitando a identificação do estágio e progressão da doença. O polimorfismo do gene do BDNF afeta o transporte intracelular e a secreção da molécula, ocasionando a redução da sua secreção e associando-se às disfunções relacionadas ao estresse como ansiedade e depressão. A identificação deste polimorfismo poderá facilitar a compreensão dos mecanismos envolvidos na doença.

Os genes envolvidos nas enzimas que degradam os neurotransmissores dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina têm sido foco de estudos entre os pesquisadores pelo seu envolvimento na regulação do humor, podendo ocasionar ou facilitar o acometimento de transtornos afetivos. Entre eles destaca-se um polimorfismo de nucleotídeo único (rs4680) no gene que codifica a enzima das catecolaminas (COMT) e polimorfismos no gene da enzima que degrada as monoaminas (MAO), embora não haja evidências significativas dos seus envolvimento na doença até o momento. Já o polimorfismo no gene transportador da serotonina vem sendo relacionado ao comportamento suicida de pacientes. A via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) esta associada diretamente à fisiopatologia do THB por estar envolvida principalmente no crescimento celular, diferenciação, apoptose e expressão gênica além de mostrar-se ligada à resposta ao lítio nos pacientes com THB. As expressões dos genes podem estar envolvidas no mecanismo de ação do tratamento com lítio, possuindo ação regulatória nesta via de sinalização. Tal fator é de extrema relevância para o manejo do paciente por abarcar a prescrição da medicação para tal transtorno.

Embora existam diversos estudos relatando a associação de diferentes polimorfismos e as alterações nos processos fisiológicos na fisiopatologia do THB, ainda são extremamente importantes novos estudos na tentativa de elucidar a complexidade do mecanismo da doença bem como as alterações moleculares, bioquímicas e fisiológicas.

Correspondência:

Carla Streit
Centro Universitário Metodista, IPA
Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80.
90000-000 - Porto Alegre - RS
e-mail: Carla.Streit@metodistadosul.edu.br

Fonte de Financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes

Referências

1. Czepielewski L, Filho LD, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35:88-93
2. World Health Organization Who. The ICD10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 2010.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV, A.P.A. Washington, DC. 2000
4. APA: Associação Americana de Psicologia [acessado em 07.05.2013]. Available from: <http://www.apa.org/topics/bipolar/index.aspx>
5. Perito MES, Fortunato JJ. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. *Rev Neurocienc.* 2012; 20(4):597-603
6. Levy B, Manove E. Functional Outcome in Bipolar Disorder: The Big Picture. *Depression Research and Treatment.* 2012; 12 pages
7. Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: Role of VGF. *Behavioural Brain Research.* 2009; 197: 262–278
8. Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32: 7-14
9. Classificação Internacional De Doenças CID-10, O.M.D.S. 2008.
10. Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic Syndrome and Bipolar Disorder: What Should Psychiatrists Know?. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2012;18:160–166
11. Proudfoot J, Doran J, Manicavasagar V, Parker G. The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders.* 2011; 133:381–387
12. ABP: Associação Brasileira de Psiquiatria [acessado em 05.05.2013]. Available from: <http://www.abp.org.br/portall/archive/12566>
13. Equilibrium The Bipolar Foundation [acessado em 20.01.2013]. Available from:<http://www.bipolar-foundation.org/bipolar-disorder/specific-populations/>
14. Castelo M.S et al. Screening for bipolar disorder in the primary care: a Brazilian survey. *J Affect Disord.* 2012, 143: 118-24
15. Merikangas K, Jin R, Jian-Ping He, Kessler RC, Lee S, Sampson NA et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 241–251.
16. Barman SM. Introdução ao Sistema Nervoso. In: RAFF H, LEVITZKY M. *Fisiologia Médica, uma abordagem integrada.* São Paulo: ARTMED. 2011; 105-115
17. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2010; 3
18. Sebben AD, Cocolichio F, Schmitt APV, Curra MD, Silva PV, Tres GL et al. Efeito de fatores neurotróficos sobre o reparo de nervo periférico. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2011; 21:81-89
19. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research.* 2011; 995 e1004
20. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig* 2010;7:243-250
21. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders.* 2012; 137:151–155
22. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:067-069
23. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results from Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity. *BIOL PSYCHIATRY* 2005;57:1068–1072
24. Yuluga B, Ozan E, Gonulo AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Research Bulletin.* 2009; 78: 267–269
25. Aan M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj.* 2009 Feb; 180: 305-13
26. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andrezza AC, Bond DJ, Lam RW, Young T, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2009; 12: 447–458.
27. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:70-74

28. Magalhaes PV, Jansen K, Pinheiro RT, Klamt F, Teixeira AL, Da Silva RA et al. Systemic toxicity in early-stage mood disorders. *J Psychiatr Res.* 2011;45:1407-9.

29. Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Rev Psiq Clín.* 2012;39:60-7

30. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neuroscience Letters.* 2009; 452:111-113

31. Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2012; 5: 19-35

32. Michelon L, Vallada H. Genética do transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26:12-6

33. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013; 1:14

34. Tramontina JF, Miranda DM, Filho HCS, Romano-Silva MA. Genética e transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J. *Transtorno Bipolar e teórica clínica.* São Paulo: ARTMED. 2009; 61-74

35. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell.* 2003 Jan; 112: 257-269

36. Teh CA, Lee TS, Kuchibhatla M, Ashley-Koch A, MacFall J, Krishnan R et al. Bipolar Disorder, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism and Brain Morphology. *PLoS ONE.* 2012; 7:38469

37. Mercedes Z' R, Ricardo D' V, Nieves B, Aurora A, Biotza G, Mari'a I. Z et al. Catechol O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes, and plasma catecholamine metabolites in bipolar and schizophrenic patients. *Neurochemistry International.* 2010, 56:774-779

38. Virit O, Erdal ME, Savas HA, Barlas O, Yumru M, Gokdogan T et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism in bipolar disorder. *Neurology, Psychiatry and Brain Research.* 2011; 1 7:4 6 -50

39. Nishioka AS, Perin EA, Sampaio AS, Cordeiro Q, Cappi C, Mastrorosa RS et al. O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. *Rev Psiq Clín.* 2011; 38:34-42

40. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167:509-527

41. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Aguiar GC, Matos LO, Correa H. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients?. *Journal of Affective Disorders.* 2010; 125:98-102

42. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular Psychiatry.* 2007; 12:47-54

43. Hauser J, Leszczynska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chlopocka M et al. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry.* 2003 May;18:129-32.

44. Rybakowski JK. Genetic Influences on Response to Mood Stabilizers in Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 2013; 27:165-173

45. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep.* 2005; 57:124-7

46. Dwivedi Y, Pandey GN. Adenyl cyclase-cyclicAMP signaling in mood disorders: Role of the crucial phosphorylating enzyme protein kinase A. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4:161-176

47. Mamdani F, Alda M, Grof P, Young LT, Rouleau G, Turecki G. Lithium Response and Genetic Variation in the CREB Family of Genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 June 5; 147B: 500-504.

48. McDonald ML, MacMullen C, Liu DJ, Leal SM, Davis RL. Genetic association of cyclic AMP signaling genes with bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2012 ; 2:2:e169.