

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E DE ESTROGÊNIO  
EM MULHERES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

MIRÉIA FORTES VIANNA SULZBACH

ORIENTADOR

PROF. DR. FLÁVIO PEREIRA KAPCZINSKI

Porto Alegre

MARÇO/2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA



*Dissertação de Mestrado*

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E DE ESTROGÊNIO  
EM MULHERES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

**MIRÉIA FORTES VIANNA SULZBACH**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Flávio Pereira Kapczinski**

**Porto Alegre, Brasil, 2011**

S954a **Sulzbach, Miréia Fortes Vianna**

A associação entre níveis de BDNF e de estrogênio em mulheres com transtorno bipolar / Miréia Fortes Vianna Sulzbach ; orient. Flávio Pereira Kapczinski. – 2011.

82 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transtorno bipolar 2. Mulher 3. Fator neurotrófico derivado do encéfalo 4. Sistema hipotálamo-hipofisário 5. Estrogênios I. Kapczinski, Flávio Pereira II. Título.

NLM: WM 207

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**“O Senhor te guiará continuamente, fartará a tua alma até em lugares áridos e fortificará os teus ossos; serás como um jardim regado e como um manancial cujas águas jamais faltam” Isaías 58:11**

**Ao meu amor, amigo e companheiro Otto.**  
**Aos meus pais (em memória), Marcos e Jurema, pelo exemplo e**  
**carinho incondicional.**  
**Aos meus familiares e amigos pelo apoio e compreensão.**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Flávio kapczinski pela pelo exemplo de ética, amor, entusiasmo e dedicação à pesquisa.

Às Profs. Márcia Kauer Sant'Anna e Keila Mendes Ceresér pelo apoio inestimável nas horas exatas durante toda essa trajetória.

À Prof.<sup>a</sup> Clarissa Severino Gama pelo estímulo à realização dessa pesquisa.

À Elisa Brietzke e a Juliana Tramontina, fundamentais para a concretização dessa dissertação.

Ao Pedro Góí, companheiro de todas as horas.

A todos do Laboratório de Psiquiatria Molecular e aos Bolsistas de Iniciação Científica que sempre contribuíram para esse trabalho.

Aos pacientes que participaram dessa pesquisa pela compreensão e disponibilidade.

# SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>8</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>11</b>
<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Transtorno Bipolar</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 TB e gênero</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3 TB e BDNF</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4 Estrogênio, BDNF e TB</b> .....	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	<b>28</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>29</b>
<b>6. ARTIGO</b> .....	<b>40</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>58</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>62</b>
<b>8.1 Tabela e Figuras</b> .....	<b>62</b>
<b>8.2 Projeto Aprovado</b> .....	<b>65</b>
<b>8.3 Termo de Consentimento Informado</b> .....	<b>66</b>
<b>8.4 Protocolo</b> .....	<b>68</b>
<b>8.5 Escalas</b> .....	<b>71</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
APA	do inglês, <i>American Psychiatric Association</i> , Associação Americana de Psiquiatria
BDNF	do inglês, <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> ; Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CGI	do inglês, <i>Clinical Global Impressions</i> , Impressão Global Clínica
CH	Contraceção Hormonal
CM	Ciclo Menstrual
CMR	Ciclo Menstrual Regular
CTQ	do inglês, <i>Childhood Trauma Questionnaire</i> , Inventário sobre Trauma na Infância
d.p	Desvio Padrão
DSM-IV	do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Editionm</i> , Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais
E	Estrogênio
FF	Fase Folicular
FL	Fase Lútea
FPM	Final do Período Menstrual
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GAF	Escala de Avaliação Global do Funcionamento
H	Homens
HAM-D	Escala de Hamilton para Depressão
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IQ	Intervalo Interquartil
LH	Hormônio Luteinizante
M	Mulheres
NCS	do inglês, <i>National Comorbidity Survey</i>
NT	Neurotrofina
SCID	do inglês, <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SPSS v.17	do inglês, <i>Statistical Package for the Social Sciences version 17</i>
STEP-BD	<i>Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Study</i>
TB	Transtorno Bipolar
TB I	Transtorno– tipo I
TB II	Transtorno Bipolar – tipo II
TB SOE	Transtorno Bipolar – Sem Outra Especificação
TDPM	Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
TH	Transtorno de Humor
TPM	Transtorno Pré-Menstrual
TRH	Terapia de reposição hormonal
YMRS	do inglês, <i>Young Mania Rating Scale</i> , Escala de avaliação de mania de Young



## RESUMO

Contexto: As oscilações hormonais ao longo da vida estão associadas às variações de humor em mulheres normais. O estrógeno (E) parece estar associado aos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em voluntárias saudáveis. No entanto, essa associação não foi investigada em pacientes com transtorno bipolar (TB). Sabe-se que os episódios de humor do TB estão associados a alterações dos níveis de BDNF; entretanto, não está claro o papel dos hormônios femininos.

**Objetivo:** investigar a existência de uma possível associação entre os níveis de BDNF e os níveis de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em mulheres com TB, incluindo pacientes durante o período reprodutivo e também na pós-menopausa.

**Métodos:** Mulheres eutímicas (HAM-D e YMRS com escores menores que 8) com transtorno bipolar I (TB I), II (TB II) ou transtorno bipolar sem outra especificação (TB SOE) foram incluídas. As pacientes em idade reprodutiva tinham ciclos menstruais regulares (CMR) e não faziam uso de nenhum tipo de contracepção hormonal (CH); e as na pós-menopausa não estavam em uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Condições endócrinas instáveis foram consideradas um fator de exclusão. Todas as pacientes estavam em tratamento farmacológico, associado ou não a intervenções psicossociais. Amostras de sangue foram retiradas para as medidas de BDNF, estrogênio (E), progesterona (P), LH e FSH, sendo coletadas nas fases folicular (FF) e lútea (FL) do ciclo menstrual, e uma única vez nas mulheres na pós-menopausa. Os diagnósticos foram confirmados através de entrevista clínica estruturada para o DSM-IV Transtornos do Eixo I (SCID-I), administrado por investigadores treinados.

**Resultados:** Foram avaliadas 96 pacientes com TB. Destas, 64 não preenchem critérios de inclusão ou apresentavam fatores de exclusão. Foram estudadas 32 mulheres com idades entre 22 e 69 anos (média = 52,78 anos). Considerando toda a amostra, o BDNF apresentou uma correlação positiva com os níveis de estradiol ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,043$ ). Nas pacientes em período reprodutivo, na fase lútea(FL), houve uma correlação negativa entre o BDNF e o FSH ( $r = 0,831$ ,  $p = 0,040$ ). Um resultado semelhante foi encontrado com os níveis de LH ( $r = 0,908$ ,  $p = 0,012$ ) nessa mesma fase do ciclo menstrual.

**Conclusão:** Os resultados encontrados na amostra de mulheres com TB foram semelhantes aos descritos na literatura em indivíduos saudáveis, que também apresentam correlação entre E e BDNF (Begliuomini et al., 2007). Estes achados indicam que o estímulo estrogênico pode ser importante na manutenção de s níveis fisiológicos de BDNF. A partir desses resultados novas vias devem ser incluídas na investigação na fisiopatologia das alterações de humor relacionadas a variações hormonais, bem como ao tratamento do TB. Além disso, ressalta a importância de incluir as variações hormonais femininas na equação diagnóstica e prognóstica do TB.

**Palavras-chave:** transtorno bipolar, mulheres, fator neurotrófico derivado do cérebro; eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; estrogênio

## **ABSTRACT**

**Background: Background:** Hormonal oscillations across lifetime have been associated with mood variations in healthy women. Oestrogen (E) seems to be associated with Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in healthy volunteers. This association was not studied in women with Bipolar Disorder (BD). Mood episodes of BD are associated with reductions in BDNF levels, although the role of feminine hormones in pathophysiology of BD has not been completely studied.

**Objective:** To investigate the association between BDNF levels and hormones involved in hypothalamus-pituitary-gonadal axis in women with BD, comparing a group during reproductive years with a menopausal group. In addition, differences across the two phases of menstrual cycle were also evaluated in the group during reproductive years.

**Methods:** Women euthymic (HAM-D and YMRS scoring less than 8) with bipolar I, II or bipolar disorder not otherwise specified were included. Patients of reproductive age had regular menstrual cycles (RMC) and did not use any type of hormonal contraception (CH) and postmenopausal were not using hormone replacement therapy (HRT). Endocrine instable conditions were considered an exclusion factor. All patients were on pharmacotherapy, associated or not with psychosocial interventions. Blood samples withdrawn for measures of BDNF, oestrogen (E), progesterone (P), LH and FSH levels, being collected in the follicular phase (FP) and luteal (FL) of the menstrual cycle, menopausal women were held only one blood sample. Diagnoses were assessed using structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), administered by certified investigators.

**Results:** Ninety six patients with BD were evaluated, of these, 64 did not meet inclusion criteria or met exclusion factors. The sample was constituted by 32 women with BD aged 22 to 69 years (mean = 52.78 years). Considering the whole sample, the BDNF was significantly correlated with estradiol levels ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.043$ ). In patients in reproductive period, in the luteal phase, there was a negative correlation with FSH ( $r = 0.831$ ,  $p = 0.040$ ). A similar result was found with levels of LH ( $r = 0.908$ ,  $p = 0.012$ ) in the same menstrual cycle phase.

**Conclusion:** The results found in the sample of women with TB were similar to those previously reported in healthy subjects, which also show a correlation between E and BDNF (Begliuomini et al., 2007). These findings indicate that estrogenic stimulation may be important in maintaining physiological BDNF levels. From these results, new avenues should be included in research on the pathophysiology of mood swings related to hormonal changes as well as the treatment of TB. Furthermore, the importance of including female hormonal changes in the equation of TB diagnostic and

### **Key words**

bipolar disorder; women; brain-derived neurotrophic factor; hypothalamus-pituitary-gonadal axis; oestrogen

## APRESENTAÇÃO

A Presente Dissertação de Mestrado visa investigar a associação entre os hormônios sexuais femininos e o BDNF em pacientes femininas com TB eutímicas, ao longo da vida reprodutiva e na pós-menopausa. Essa associação já foi descrita em mulheres saudáveis, mas não em pacientes com patologia psiquiátrica. Estudos, especialmente em modelos animais, descrevem a associação entre o estrógeno e o BDNF ao longo da vida, bem como seu potencial neuroprotetor, neuromodulador e até como adjuvante a tratamentos.

Com esse objetivo a Introdução revisa a literatura mais recente incluindo as sessões sobre TB, TB e gênero, TB e BDNF e E, BDNF e TB.

Na parte seguinte o artigo intitulado “Association between BDNF and oestrogen levels in women with bipolar disorder” apresenta os métodos utilizados, a análise estatística e resultados obtidos com o estudo.

Na parte final (Considerações Finais), os resultados são discutidos à luz da literatura atual.

## **1. INTRODUÇÃO**

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno mental complexo, multifatorial, potencialmente grave, com episódios recorrentes e que está associado com elevada morbidade clínica (Kilbourne et al., 2004). No TB os principais sintomas envolvem alterações de humor, cognição e comportamento.

Alterações hormonais ao longo da vida estão associadas às alterações de humor em mulheres normais (Begliuomini et al 2007).

Estudos abordando aspectos clínicos do TB indicam que a doença pode ter um comportamento diferente em homens e mulheres.. É sabido que os hormônios sexuais femininos possuem um papel importante na regulação do humor das mulheres. Os hormônios sexuais afetam regiões cerebrais envolvidas na modulação do humor e do comportamento. Sítios para esses receptores foram identificados no córtex pré-frontal, no hipocampo no tálamo e tronco cerebral (Shimizu et al., 2003); porém existem poucos estudos que correlacionem mulheres com TB e estáveis com os níveis séricos dos hormônios sexuais femininos e o BDNF.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Transtorno Bipolar (TB)**

O TB é caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios maníacos ou episódios mistos e com frequência um ou mais episódios depressivos. A intensidade dos sintomas é variável, acarretando prejuízos no desempenho das atividades diárias e sofrimento pessoal. O impacto deletério dos sintomas depressivos após um primeiro episódio maníaco, ainda que esses sejam subsindrômicos, e dos sintomas residuais, pode exercer um papel importante nos resultados funcionais, mesmo que logo após o primeiro episódio maníaco (Kauer-Sant'Anna et al., 2009).

O conhecimento das bases neurobiológicas e condições associadas ao TB são importantes para possibilitar o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. Genética, neurotransmissão, vias neurohormonais, vias de transcrição de sinal, regulação da expressão gênica, estresse oxidativo são algumas das muitas tentativas de entendimento do TB. As bases neurobiológicas mais estudadas são as Neurotrofinas (NT) como o BDNF, NT-3, NT-4/ 5; as citocinas inflamatórias IL-6, IL10, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e medidas de estresse oxidativo periférico (Kapczinski et al., 2009).

## **2.2 TB e gênero**

### **2.2.1. Estágios da idade reprodutiva da mulher**

A idéia de que os transtornos mentais em mulheres apresentam características específicas tem origem na própria história da Psiquiatria. De fato, fatores reprodutivos da mulher tem sido considerados como uma possível causa de sintomas psiquiátricos desde Hipócrates (Cós, 460 – Tessália 377 a.C.) com o conceito de *histeria*. A palavra *histeria* tem origem no termo médico grego *hysterikos*, que se referia a uma condição médica peculiar às mulheres, causada por perturbações no útero (*hystera* em grego). Hipócrates postulava que a causa da histeria seria um movimento irregular de sangue do útero para o cérebro (Allison e Roberts, 1994).

Uma das primeiras citações médicas científicas sobre mulheres e transtornos de humor (TH) é datada de 1953 e descreve um estudo sobre a excreção urinária de estrógenos em mulheres submetidas ao eletrochoque (Altschule e Siegel, 1953).

Mais recentemente estudos sobre os Transtornos do Humor (TH), Unipolar e Bipolar, avançaram e acabaram por revitalizar o conceito de espectro bipolar (Angst e Marneros, 2001), entre esses avanços tem se destacado o estudo da diferença de gênero na apresentação dos transtornos mentais.

Além disso, sabemos que alterações hormonais são frequentes no TB. Estudos descrevem alterações de cortisol e alterações de hormônios sexuais no TB (Hardoy et al., 2008). Também os períodos de alterações hormonais como gestação e climatério são de risco para ocorrência de episódios de humor.

Soules e colaboradores reuniram-se em 2001 para criar alguns critérios de definição quanto ao uso das nomenclaturas nos estágios da idade reprodutiva – Stages of Reproductive Aging Workshop - (STRAW), pois até então diferentes termos eram usados, dependendo do autor ou da instituição que realizava o estudo.



Ciclo menstrual regular, segundo os autores, é aquele que ocorre em um período de 21 a 35 dias, sendo o período fértil caracterizado pelo seu início na menarca.

A transição para a menopausa é o período no qual ocorrem as mudanças endócrinas e no ciclo menstrual (CM); inicia com a variação no tamanho do ciclo menstrual e com o aumento do FSH e termina no final do período menstrual (FPM).

A perimenopausa inicia quando o CM começa a variar de tamanho, com um aumento maior de 7 dias ou quando ocorrem dois escapes no ciclo (60 dias de amenorréia).

Menopausa foi definida como o período de 1 ano de amenorréia após o final do período menstrual (FPM). Ela reflete o decréscimo natural da secreção hormonal ovariana. O estágio inicial da pós-menopausa são os primeiros cinco anos após o FPM e o estágio tardio refere-se ao período após cinco anos do FPM ( figura1).

As mulheres em idade férteis, durante o CM, estão sujeitas a apresentarem variações de humor de intensidade variável, podendo, em cerca de 6 a 20% delas, estarem associadas a considerável prejuízo de suas atividades sociais, ocupacionais ou familiares e causando sofrimento significativo. Devido à gravidade dos sintomas e ao grau de sofrimento associado, este subgrupo de mulheres passou a ser considerado como sendo portadora de Transtorno Disfórico Pré – Menstrual (TDPM) (Rapkin e Winer, 2008). Uma característica marcante deste transtorno é a presença de alterações do humor como tristeza, desesperança, culpa, irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional, diminuição do interesse por atividades usuais, dificuldade de concentração, perda de energia, cansaço, letargia, mudança no apetite, alteração no sono e sintomas físicos (inchaço, artralgia cefaléia) (APA, 1999).

Outro período de suscetibilidade a alterações importantes de humor é o puerpério. Durante o período pós-parto, aproximadamente 85% das mulheres

apresentam alguma alteração de humor. Na maioria dos casos estas alterações não são graves e apresentam uma resolução espontânea. Um episódio depressivo maior possui uma prevalência que varia de 10 a 15% nesse grupo. Quadros psicóticos puerperais são menos frequentes, acometendo 1 a 2 mulheres a cada 1000, iniciando seus sintomas nas primeiras 72h após o parto (Gavin et al., 2005).

A transição da menopausa é um período de variações hormonais intensas, que podem ser acompanhadas por queixas físicas e alterações de humor. Uma crescente tendência sugere que, para algumas mulheres, essa transição e os primeiros anos pós-menopausa podem representar um período de vulnerabilidade associado com um risco aumentado de apresentar sintomas de depressão, ou para o desenvolvimento de um episódio de transtorno depressivo maior (Soares, 2010).

### **2.2.2 Diferenças de gênero no TB**

O TB atinge igualmente homens e mulheres e a média de idade do início dos sintomas é de 20 anos (APA, 2000). No entanto, o curso da doença e a característica de apresentação dos sintomas são diferentes em homens (H) e mulheres (M). Num importante estudo, conduzido por Baldassano e colaboradores em 2005, eles compararam as M com os H, sendo que elas tiveram maiores taxas de TB II (15,3% H versus 29,0% M,  $p < 0,01$ ), comorbidade com doenças da tireóide (5,7% versus H 26,9% M,  $p < 0,01$ ), bulimia (1,5% H versus 11,6% M,  $p < 0,01$ ) e transtorno de estresse pós-traumático (10,6% H versus 20,9% M,  $p < 0,01$ ), e os homens eram mais propensos a ter um histórico de problemas legais (36% H versus 17,5% M,  $p < 0,01$ ).

Em outro estudo com 211 pacientes com TB (121 M e 90 H), Kawa e colaboradores em 2005, mais H do que M, relataram mania no início do transtorno do

humor bipolar. Os H também apresentaram maiores taxas de comorbidade com abuso /dependência de álcool, abuso / dependência de cannabis, com jogo patológico e com o transtorno de conduta. Os H relatavam mais “problemas de comportamento” e “ser incapaz de manter uma conversa” durante a mania. As M apresentaram maior taxa de comorbidade com os transtornos alimentares, variação de peso, alterações do apetite e insônia durante a depressão. Embora H e M sejam geralmente semelhantes em sua apresentação dos sintomas, idade de início do transtorno bipolar, e no número total de episódios de humor, eles no entanto diferem no tipo de episódio, em padrões de início e comorbidade.

Vários estudos corroboram a apresentação diferenciada do TB entre H e M, Marsh e colaboradores em 2009 concluíram em seu estudo que M na transição da menopausa com TB experimentam uma maior proporção de visitas à clínica com sintomas depressivos em relação aos H com idade semelhante, e também com relação às M mais jovens e H com transtorno bipolar.

Em 2010 foi publicado por Miquel e colaboradores um estudo de 1 ano de seguimento com 2.485 pacientes em episódio agudo de mania, foi observado que as M se recuperavam mais rapidamente do episódio, mas apresentavam maior risco de desenvolver episódio depressivo ao longo do seguimento.

Estudos adicionais sobre a influência da transição da menopausa e as alterações nos hormônios sexuais sobre o humor são necessários para melhorar a nossa prática clínica e o tratamento de mulheres com TB.

### **2.3 TB e BDNF**

O estudo das neurotrofinas iniciou através da neuroembriologia experimental com Viktor Hamburger e Rita Levi-Montalcini (Hamburger e Levi-Mantalcini, 1949). Em 1956 houve a identificação e caracterização do Nerve Growth Factor (GNF) por Stanley Cohen e Rita Levi Montalcini (Levi-Montalcini e Cohen, 1956). Em 1982 Barde e colaboradores identificaram a segunda molécula da família das neurotrofinas, o BDNF, que hoje se sabe é a principal neurotrofina do cérebro adulto. Esta neurotrofina é produzido pela glia e pelos núcleos neuronais e cuja expressão se manifesta no hipocampo, neocórtex, amígdala e cerebelo, sendo responsável pela modulação de diversas funções sinápticas, induzindo a maturação, nutrição, crescimento e integridade neuronal (Shimizu et al., 2003) e regulação da neuroplasticidade. A neuroplasticidade se refere à capacidade dos neurônios de se transformar e de adaptar sua estrutura e função em resposta às exigências externas e internas do organismo. Os fatores neurotróficos são responsáveis pela neuroplasticidade, estando também envolvidos no processo de formação da sinapse, favorecem inclusive a nutrição e o crescimento celular, fazendo com que elas se regenerem e se desenvolvam. (Lessmann et al., 2003).

Os efeitos sinápticos do BDNF são muito importantes (independentemente de sua ação ser aguda ou prolongada), pois interferem na neuromodulação de inter-neurônios gabaérgicos, colinérgicos dopaminérgicos e noradrenérgicos; potencializam circuitos inibitórios e excitatórios; aumentam de forma marcada a frequência espontânea de potenciais de ação nos neurônios do hipocampo (Manji et al., 2003).

O BDNF possui um receptor específico com o qual se liga com alta afinidade que é o Trk-B. Estudos sobre essa complexa relação ainda estão em andamento e muito ainda precisa ser compreendido, alguns deles sobre modelos de depressão apontam para

os antidepressivos como potencializadores da sinalização do Trk-B, sendo esta dependente da concentração de BDNF (Lee e Kim, 2010).

Estudos descrevem alteração nos níveis de BDNF em indivíduos normais, cuja expressão no hipocampo decresce com a idade (Yatham et al 2009) e em indivíduos portadores de patologias, como na Doença de Alzheimer e no Parkinson (Parain et al., 1999; Connor et al., 1997), na Esquizofrenia (Gama et al., 2007; Toyooka et al., 2002), nos Transtornos alimentares (Monteleone et al., 2005; Nakazato et al., 2003;) e na epilepsia (Ernfors et al., 1991).

Os níveis séricos de BDNF encontram-se diminuídos durante os episódios agudos da mania e da depressão no TB quando comparados com controles (Kapczinski et al., 2008; Cunha et al., 2006), outros estudos (de Oliveira et al., 2009; Machado-Vieira et al., 2007) apóiam esses achados. Tramontina et al., 2009 em um estudo prospectivo analisou os níveis séricos do BDNF, em pacientes com TB em mania aguda, antes e depois de receberem o tratamento, os resultados mostraram que os níveis de BDNF estavam significativamente ( $p=0,013$ ) diminuídos naqueles que estavam em episódio agudo antes do tratamento se comparados com os controles, mas essa diferença não permaneceu após o tratamento ( $p=0,126$ ), ou seja, esses achados sugerem que as alterações nos níveis séricos do BDNF podem estar associadas à resposta ao tratamento para episódio agudo de mania. Assim como o BDNF, o estado hormonal também pode ser mais uma variável a ser investigada como potencial preditora de resposta ao tratamento do TB, pois os pacientes com TB quando não tratados terão, durante a vida, um maior número de episódios e esses possivelmente possuirão maior gravidade, mesmo que sofram apenas os estressores normais do cotidiano (Post 2007).

Karege et al., 2002 demonstraram uma alta correlação positiva entre os níveis séricos e corticais do BDNF ( $r=0,81$ ), uma vez que essa substância atravessa a barreira

hematoencefálica; assim, consideramos a dosagem periférica como um indicador indireto, mas significativo dos níveis corticais de BDNF

## 2.4 Estrogênio, BDNF e TB

O Estrogênio (E) é um esteróide derivado do colesterol. Os ovários são a principal fonte de E circulante na mulher, sendo o 17 $\beta$ - estradiol o principal produto secretado. O papel do E deve ser ampliado para incluir não apenas a sua função na regulação neuroendócrina nos comportamentos reprodutivos, mas também a função protetora em resposta a doenças degenerativas ou lesões. Evidências clínicas sugerem que a exposição ao estrogênio diminui o risco e retarda o aparecimento e a progressão da doença de Alzheimer e da Esquizofrenia, e também podem aumentar a recuperação de uma lesão neurológica traumática, como acidente vascular cerebral (Garcia-Segura et al., 2001).

Alterações nos níveis séricos do BDNF têm sido descritas em mulheres, sem patologia psiquiátrica, ao longo do seu ciclo menstrual (Lommatzsch et al., 2005); estudos têm mostrado um aumento nos níveis de BDNF ao longo da fase luteal comparados aos encontrados na fase folicular (Pluchino et al., 2009; Begliuomini et al., 2007). A literatura descreve algumas possíveis explicações para estas variações cíclicas. Uma das possíveis explicações seria a existência de fontes periféricas para o BDNF. Uma quantidade significativa dessa proteína pode ser derivada do endométrio; já que um estudo experimental relatou a presença de mRNA do BDNF no útero de roedores (Lommatzsch et al., 1999). Também foi detectada a presença de BDNF no fluido folicular em mulheres com ciclo menstrual normal (Seifer et al., 2003) e naquelas submetidas à Fertilização *in Vitro* (FIV) (Seifer et al., 2002).

Outra possível explicação seria uma interação entre hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e o BDNF em mulheres. A prevalência mais alta e o maior risco de desenvolver a Doença de Alzheimer em mulheres, do que em homens, está associada ao declínio dos hormônios gonadais. O tratamento com a reposição

estrogênica seria mais eficaz em torno do período que os autores chamam de “crítico” que é a menopausa (Craig e Murphy, 2010).

Begliomini e colaboradores em 2007 encontraram uma forte correlação negativa ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,001$ ) entre os níveis plasmáticos do BDNF e o número de anos de menopausa, portanto, em hipótese, as mulheres que experimentam uma menopausa mais cedo poderiam experimentar os efeitos prejudiciais de uma longa deficiência de BDNF e suas conseqüências. Ao dosarem o BDNF ao longo do ciclo menstrual os autores encontraram um forte correlação positiva entre essa neurotrofina e o E ( $r = 0,8027$ ,  $p < 0,001$ ) e a progesterona ( $r = 0,7342$ ,  $p < 0,01$ ).

Existem autores, como Gary e colaboradores (2008), que descrevem em modelos animais um possível efeito de neuroproteção dos hormônios sexuais femininos, estrógeno e progesterona, teriam produzido neuromielinização em ratas. Outros estudos sugerem que o aumento do E pré-ovulatório na rata é seguido pelo aumento da produção de BDNF no hipocampo e na função desta estrutura (Scharfman et al., 2003).

Curiosamente, E e BDNF parecem compartilhar de algumas funções biológicas do sistema nervoso central. Ambos têm a capacidade de modular receptores glutamatérgicos, como a N-metil-D-aspartato (NMDA) (Smith et al, 2009; Adams et al, 2004), aumentar a transmissão mediadas pelo glutamato (Moura e Petersen, 2010; Lu, 2003). Além disso, aumentam a coluna dendrítica e as sinapses da espinha dendrítica (Smith et al, 2009; Tyler et al, 2002) e estão associados com a consolidação da memória (Erickson et al, 2011; Dumas et al, 2010; Smith et al., 2010). No entanto, permanece a indefinição da natureza exata dessas modulações, bem como sua magnitude (Scharfman e MacLusky, 2008).

Existe a hipótese do potencial de convergência do E e do BDNF na transdução induzida do sinal neuronal, na qual o E poderia atuar tanto em receptor de membrana



quanto em receptor nuclear, e possivelmente em ambos. Estes receptores não são precisamente definidos. O BDNF atua nos receptores trkB e p75 para ativar vias similares de sinalização como o E, e os alvos principais incluem os fatores de transcrição que influenciam o crescimento, sobrevivência, plasticidade neural e de aprendizagem no hipocampo. O E e o BDNF podem agir sobre a mesma célula, bem como em células distintas, tais como células piramidais e interneurônios GABAérgicos e as da glia. Uma alternativa para essa hipótese é a que o E e o BDNF interagiriam diretamente, devido ao E induzir a expressão do gene do BDNF, que por sua vez age sobre trkB e p75 para exercer seus efeitos. Uma indução deste tipo pode ocorrer por um elemento de resposta sensíveis ao estrogênio no gene do BDNF ou pela indução do aumento de estrógeno na atividade neural que regula o BDNF (Scharfman and MacLusky, 2006)( Figura 2).

Sabe-se que pacientes em mania e em depressão apresentam níveis mais baixos de BDNF, se comparados com aqueles eufímicos ou controles (Cunha et al.,2006). Os achados nos quais o E aumentam a expressão do BDNF representariam um *link* importante para as mulheres que sofrem de sintomas psiquiátricos relacionados a períodos de alteração hormonal.

Embora o foco dessa revisão tenha incidido sobre as mulheres, uma possível modulação do E nas variações do humor também pode ser importante em indivíduos do sexo masculino. Nos homens, o E é produzido a partir da testosterona através de sua metabolização pela enzima aromatase (aromatização) presente em vários locais do organismo, incluindo hipocampo onde contribui para a remodelação sináptica e sobrevivência neuronal intracerebral (Hojo et al., 2004). Há evidências consideráveis indicando que os baixos níveis de testosterona circulante podem estar associada a um risco aumentado para Alzheimer em homens (Moffat et al., 2004).

Apesar de o gênero feminino estar associado a uma maior predisposição aos TH, poucos estudos avaliam os correlatos neurobiológicos da influência dos hormônios sexuais femininos em sintomas de humor em mulheres com TB. O BDNF, por ser um mediador da neuroplasticidade cujas alterações já foram repetidamente demonstradas em portadores de TB, é possível que a modulação dos hormônios do eixo HHG sobre o humor seja exercida através de uma ação no BDNF.

A associação entre os hormônios sexuais e os níveis de BDNF necessita ser mais investigada, entretanto nossos resultados apontam para uma evidência convergente que postula que o E tem ação importante como neuromodulador que poderiam ser relevantes na fisiopatologia do TB.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Primário**

- . Estudar a associação do BDNF e dos hormônios sexuais em mulheres eutímicas com TB.

#### **3.2 Secundários**

- . Determinar os níveis séricos de Estrógeno, Progesterona, LH, FSH e BDNF em pacientes com TB estáveis em idade fértil e na pós-menopausa.
- . Verificar se há correlação entre os níveis dos hormônios sexuais femininos e os de BDNF nas fases da vida hormonal (de fértil à menopausa).

#### **4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do HCPA, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, sob o protocolo de número 08-582.

Este estudo envolve somente riscos associados ao questionamento, obtenção de informações e punção venosa para coleta de sangue.

O grupo de pesquisa garantiu confidencialidade das informações. Os instrumentos preenchidos serão arquivados, confidencialmente, pelo período de 05 anos.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado previamente ao estudo. Foi assegurada a ausência de desvinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento no programa de atendimento no transtorno de humor bipolar (PROTAHBI).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams MM, Fink SE, Janssen WG, Shah RA, Morrison JH. Estrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus. *J Comp Neurol.* 2004 Jun 28;474(3):419-26.
2. Allison DB, Roberts MS. On constructing the disorder of hysteria. *J Med Philos.* 1994 Jun;19(3):239-59.
3. Altschule MD, Siegel EP. Urinary excretion of estrogens in women given shock therapies. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1953;28(3-4):237-9.
4. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. Ed. Washington: American Psychiatric Press, 1999.
5. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001 Dec;67(1-3):3-19. Review.
6. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, Truman CJ, Wisniewski SR, Sachs GS, Cohen LS. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 2005 Oct;7(5):465-70.

7. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani AD, Luisi S, Genazzani AR. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):995-1002. Epub 2007 Jan 24.
8. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 Oct 3;49(1-2):71-81.
9. Craig MC, Murphy DG. Estrogen therapy and Alzheimer's dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Sep;1205:245-53. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05673.x. Review.
10. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, Santin A, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters* 2006; 398 (3):215-219.
11. Dumas JA, Kutz AM, Naylor MR, Johnson JV, Newhouse PA. Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Horm Behav.* 2010 Nov;58(5):929-35. Epub 2010 Sep19.

12. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 31.
13. Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O. Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron*. 1991 Jul;7(1):165-76.
14. 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 Jun 8;420(1):45-48.
15. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L, Meyer M, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(1):76-83. Epub 2008 Jul 29.
16. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*. 2001 Jan;63(1):29-60. Review.
17. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1071-83. Review.

18. Hamburger V, Levi-Montalcini R. Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions: *Journal of Experimental Zoology*. 1949 August;111(3) 457–501.
19. Hardoy MC, Sardu C, Dell'osso L, Carta MG. The link between neurosteroids and syndromic/syndromal components of the mood spectrum disorders in women during the premenstrual phase. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008 Feb 26;4:3.
20. Hojo Y, Hattori TA, Enami T, Furukawa A, Suzuki K, Ishii HT, Mukai H, Morrison JH, Janssen WG, Kominami S, Harada N, Kimoto T, Kawato S. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017alpha and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jan 20;101(3):865-70. Epub 2003 Dec 23.
21. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jul;8(7):1101-13. Review.
22. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1366-71. Epub 2009 Aug 8.



23. Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry*. 2009 Jan-Feb;50(1):1-8.
24. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002 Aug;328(3):261-4.
25. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AE, Olds RJ. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. 2005 Apr;7(2):119-25.
26. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2004; 6(5):368-73.
27. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010 Dec;7(4):231-5. Epub 2010 Nov 23.
28. Levi-Montalcini R, Cohen S. In vitro and in vivo effects of a Nerve Growth-Stimulating Agent isolated from snake venom. *PNAS*,1956; 42: 571-574.

29. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003 Apr;69(5):341-74. Review. Erratum in: *Prog Neurobiol.* 2004 Feb;72(2):165-6.
30. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.* 1999 Oct;155(4):1183-93.
31. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005 Jan;26(1):115-23.
32. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003 Mar-Apr;10(2):86-98. Review.
33. 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 Jan 15;61(2):142-4. Epub 2006 Aug 7.
34. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, Zarate CA Jr, Charney DS. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Apr 15;53(8):707-42. Review.

35. Marsh WK, Ketter TA, Rasgon NL. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison. *J Psychiatr Res.* 2009 May;43(8):798-802. Epub 2009 Jan 19.
36. Miquel L, Usall J, Reed C, Bertsch J, Vieta E, González-Pinto A, Angst J, Nolen W, van Rossum I, Haro JM. Gender differences in outcomes of acute mania: a 12-month follow-up study. *Arch Womens Ment Health.* 2010 Oct 19.
37. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):188-93.
38. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Serritella C, Pannuto M, Maj M. Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychol Med.* 2005 Jun;35(6):897-905.
39. Moura PJ, Petersen SL. Estradiol acts through nuclear- and membrane-initiated mechanisms to maintain a balance between GABAergic and glutamatergic signaling in the brain: implications for hormone replacement therapy. *Rev Neurosci.* 2010;21(5):363-80.

40. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N, Iyo M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in women patients with eating disorders. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 15;54(4):485-90.
41. de Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, Pfaffenseller B, Kapczinski F. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2009 Sep;43(14):1171-4. Epub 2009 May 26.
42. Parain K, Murer MG, Yan Q, Faucheux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R. Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. *Neuroreport*. 1999 Feb 25;10(3):557-61.
43. Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F, Casarosa E, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2303-9. Epub 2009 Jun 2.
44. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007 Dec;41(12):979-90. Epub 2007 Jan 18. Review.

45. Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Feb;9(3):429-45. Review.
46. Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2003 Dec 17;23(37):11641-52.
47. Scharfman HE, MacLusky NJ. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Front Neuroendocrinol*. 2006 Dec;27(4):415-35. Epub 2006 Oct 20. Review.
48. Scharfman HE, MacLusky NJ. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders. *Headache*. 2008 Jul; 48 Suppl 2:S77-89. Review.
49. Soares CN. Can depression be a menopause-associated risk? *BMC Med*. 2010 Dec 1;8:79.
50. Seifer DB, Feng B, Shelden RM, Chen S, Dreyfus CF. Brain-derived neurotrophic factor: a novel human ovarian follicular protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):655-9.

51. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Schneyer AL. Ovarian brain-derived neurotrophic factor is present in follicular fluid from normally cycling women. *Fertil Steril*. 2003 Feb;79(2):451-2.
52. Smith CC, Vedder LC, McMahon LL. Estradiol and the relationship between dendritic spines, NR2B containing NMDA receptors, and the magnitude of long-term potentiation at hippocampal CA3-A1 synapses. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec;34 Suppl 1:S130-42.
53. Smith CC, Vedder LC, Nelson AR, Bredemann TM, McMahon LL. Duration of estrogen deprivation, not chronological age, prevents estrogen's ability to enhance hippocampal synaptic physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 9;107(45):19543-8. Epub 2010 Oct 25.
54. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 2003; 54 (1):70-5.
55. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001 Dec;4(4):267-72.

56. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2002 Jul 31;110(3):249-57.
57. 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 Mar 13;452(2):111-3. Epub 2009 Jan 15.
58. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002 Sep-Oct;9(5):224-37. Review.
59. Yatham LN, Kapczinski F, Andreazza AC, Trevor Young L, Lam RW, Kauer-Sant'anna M. Accelerated age-related decrease in brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Feb;12(1):137-9. Epub 2008 Oct 10.

## 6. ARTIGO

Artigo submetido ao periódico Bipolar Disorders.

### **Association between BDNF and estrogen levels in women with bipolar disorder**

*Authors:* Sulzbach-Vianna MF<sup>1,2</sup>, Brietzke E<sup>3</sup>, Tramontina JF<sup>4</sup>, Migliavacca F<sup>1,2</sup>, Goi PD<sup>1,2</sup>, Aguiar BW<sup>1,2</sup>, Colpo GD<sup>1,2</sup>, Ceresér KM<sup>1,2</sup>, Kauer-Sant'Anna M<sup>1,2</sup>, Kapczinski F<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

<sup>2</sup>INCT for Translational Medicine, Brazil; Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Program of Intervention in Individuals at Risk Mental States (PRISMA), Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup>Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Flavio Kapczinski, MD, PhD

Bipolar Disorder Program and Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Av. Ramiro Barcelos 2350, 90035-903, Porto Alegre RS, Brazil.

**Tel:** +55-51-33598845, **Fax:** +55-51-33598846, **e-mail:** flavio.kapczinski@gmail.com

Conflict of interest: The authors of this paper do not have any commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.



## **Abstract:**

**Objectives:** The study aims to investigate the relationship between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and hormones involved in hypothalamus-pituitary-gonadal axis in women with bipolar disorder (BD), during reproductive years and also in postmenopausal group. In addition, differences across the two phases of menstrual cycle were also evaluated in the group during reproductive years.

**Methods:** Ninety-six women with BD, were selected, of these, 64 did not meet inclusion criteria. The sample was constituted by thirty-two euthymic bipolar women. Patients in reproductive years had regular menstrual cycles without hormonal contraceptive and postmenopausal women were not under hormonal replacement therapy. Endocrine instable conditions were considered an exclusion factor. Blood samples were withdrawn for measures of BDNF, estrogen (E), Progesterone (P), LH and FSH levels, being collected in follicular and luteal phases of menstrual cycle. Menopausal women were held only one blood sample. Diagnoses were assessed using SCID-I.

**Results:** Considering the whole sample, BDNF presented a positive correlation with E levels (Pearson Correlation, coefficient= 0.36, P= 0.043). In patients in reproductive phase, there was a negative correlation with FSH (Pearson Correlation, coefficient= 0.831, P= 0.040). A similar result was found with LH levels (Pearson Correlation, coefficient= 0.908, P=0.012) in the second phase of menstrual cycle.

**Conclusions:** There was a statistically significant positive correlation between BDNF and E levels, with higher BDNF levels being associated with oestrogenic stimulation. The results of this study open new avenues of investigation in pathophysiology of mood abnormalities related to hormonal variation as well as in their treatment.

**Key words**

bipolar disorder; women; brain-derived neurotrophic factor ; hypothalamus-pituitary-gonadal axis ; estrogen

## Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a chronic and often severe mood disorder which has been associated with marked functional impairment (1). Although the majority of studies do not report differences between the genders in the rates of bipolar disorder type I (BD-I) (2; 3), some studies have found that hypomania or bipolar disorder type II (BD-II) is more common in women (4). The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) found that men with BD-I were twice more likely than women to have a history of unipolar mania (30.4% versus 15.3%) (2). A possible association between rapid cycling and women gender is a more controversial question. Some studies suggested its existence, but these results were not corroborated by the most recent evidences (5). A number of studies (2; 6; 7) have therefore addressed the issue of mixed episodes and the majority has found that they are more common in women with bipolar disorder, in spite that these results might be an artifact of the overrepresentation of women individuals in clinical samples (8).

The well described relationship between periods of hormonal changes such as postpartum, menopausal and premenstrual phases and mood dysregulation suggest a possible influence of gonadal hormones in the course of BD (9; 10; 11; 12). Although there is accumulating evidence that, in at least some women, reproductive-related hormonal changes may play a role in increasing the risk of depression and dysphoric symptoms premenstrually, postpartum and in the perimenopausal period (11; 12; 13; 14; 15), the interaction between hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis with other mediators involved in regulation of neuroplasticity, cell resilience and apoptosis control is largely unknown.

Neurotrophins, oxidative stress mediators, inflammatory mediators and hormones (16) seem to be involved in pathophysiology of BD. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is considered a major neurotrophin in the adult brain and is an important stimulator of synaptic plasticity as well as an inducer of maturation, nutrition, growth and neuronal integrity (17). Episodes of mania and depression in BD have been repeatedly associated with reduction of serum levels of BDNF (18) especially in chronic or late stages (19). Changes in serum levels of BDNF have emerged as a relevant mechanism for the hormonal influences in mood. In fact, BDNF levels seems

to oscillate across menstrual cycle (20), with increased in its levels during the luteal phase compared to those follicular phase (21).

The interplay between gonadal hormones and BDNF in BD is an understudied topic, but its elucidation can potentially offer a new avenue of investigation in neurobiology and treatment of BD in women. To our knowledge, this is the first study to evaluate the interaction between BDNF levels and estrogen (E), progesterone (P), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH) levels in women patients with bipolar disorder.

The objective of this study was to evaluate BDNF levels and hormones involved in HPG axis, comparing patients with bipolar disorder during reproductive years and during postmenopausal phase. In addition, possible differences in first versus second phase of the menstrual cycle were also evaluated in the group during reproductive years.

## **Patients and methods**

### ***Participants***

Ninety-six women with BD, from an outpatient unit of bipolar disorders, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, were selected, of these, 64 did not meet inclusion criteria due to the use Hormone Replacement Therapy (HRT), irregular cycle, or have endocrine instable conditions. The sample was constituted by Thirty-two bipolar women patients. Both patients in reproductive period as well in postmenopausal phase were included.

In reproductive period group, every patient has regular cycle ( $28 \pm 5$  days) for at least 3 months prior their inclusion and was not taking hormonal contraceptive. Contraceptive methods chosen for the patients in this group were: tubal sterilization, Intra-Uterine Dispositive and Condon. Some of them have no sexual partner.

Postmenopausal group were constituted of patients with no periods at least for one year, without hormonal replacement therapy.

Endocrine conditions were considered an exclusion factor, except stable thyroid disease. Other exclusion factors were mental retardation, organic conditions, current

substance abuse or dependence except tobacco and inability to understand and consent with participation of the study.

The recruitment of patients was performed by members of the research team. The process began with the patient's chart review. When it was found that the patient could actually be included in the study, researchers conducted the interview and provided the proper explanations, presenting the consent form and apply the research protocol. The consent form was signed by the patient, family member or legal guardian and the responsible investigator.

The study was approved by Ethics Committee, and is in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.

### ***Procedures***

Diagnosis of BD was confirmed using the Semi-Structured Interview for DSM-IV(22). Only euthymic patients were included, with euthymia being defined as not fulfill DSM-IV criteria for mood episode and have scores of Hamilton Depression Rating Scales 17 items and Young Mania Rating Scale below 8. All studied patients provided informations about illness characteristics, and were also evaluated using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the Global Assessment Function (GAF).

Blood samples were withdrawn for measures of BDNF, E, P, LH and FSH levels, being evaluated in women during reproductive years during the follicular phase (on days 4-9) and luteal phase (on days -9 to -4) of menstrual cycle. Menopausal women were held only once. All blood samples were taken at the same time of day, in the afternoon. The biological samples were kept frozen at -20 °C and subsequently at -80 °C.

Analysis of BDNF levels was performed by ELISA. Estrogen was determined by electrochemiluminescence while Progesterone, LH and FSH were measured by using chemiluminescence.

### **Statistics**

Data were tabulated and analyzed in Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 17.0. All the variables were tested for normality distribution trough

Kolmogorov-Smirnov test. Differences in quantitative variables between the groups of women in reproductive years and women in menopause were tested through Student's t test and Mann-Whitney test when appropriated. Correlation analysis was used to test the association between quantitative variables.

## Results

The sample was constituted by 32 women with BD with ages between 22 and 69 years (Media= 52.8 years). Among those, 59.4 % has BD type 1, 21.9 % has BD type 2 and the rest has BD not otherwise specified. All the patients were on pharmacotherapy associated or not with psychosocial intervention. Clinical and demographic characteristics are described in Table 1.

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Sample.

Variable	
Age, years	Mean= 52.78 SD=7.00
Age of onset, years	Mean= 34.12 SD=15.17
Time of illness, years	Median= 14.50 IQ=22.75
Type of BD	
BD type 1	19 (59.4%)
BD type 2	7 (21.9%)
BD NOS	6 (18.8% )
Polarity of the first episode	
Manic	12 (37.5%)
Depressive	18 (56.3%)
Mixed	2 (6.3%)
Years of education	Median= 8.50 IQ= 9.75

Marital situation	
Single	9 (28.1%)
Married or cohabitation	12 (37.5%)
Separated/divorced	8 (25.0%)
Widowed	3 (9.4%)
Number of manic episodes	Median= 3.5 IQ= 5.5
Number of depressive episodes	Median=4.0 IQ= 8.0
At least one hospitalization lifetime	21/32 (65.6%)
Number of hospitalizations lifetime	Median=1.5 IQ=3.75
Previous suicide attempts	18/32 (56.3%)
Age of menarche	Mean= 12.00 SD= 3.00
Reproductive situation	
Reproductive age	10/32 (31.3%)
Postmenopausal	22/32 (68.8%)
GAF	Mean= 81.18 SD= 9.92

BD = bipolar disorder

NOS= not otherwise specified

GAF= Global Assessment Function

SD= standard deviation

IQ= interquartile range

Patients in reproductive phase have menstrual cycle with a mean duration of 28.44 days (SD= 2.55). Menstrual periods have a mean duration 4 days (DP=1.0) with 33.5% referring dysmenorrhea. Postmenopausal patients have a mean menopause age of 47.0 years (DP=6.48).

BDNF levels did not correlated with age, age of onset, duration of illness, number of previous episodes, number of hospitalizations, HamD and YMRS scores, age of menopause and CTQ subscores (Pearson and Spearman correlation coefficients as appropriated).

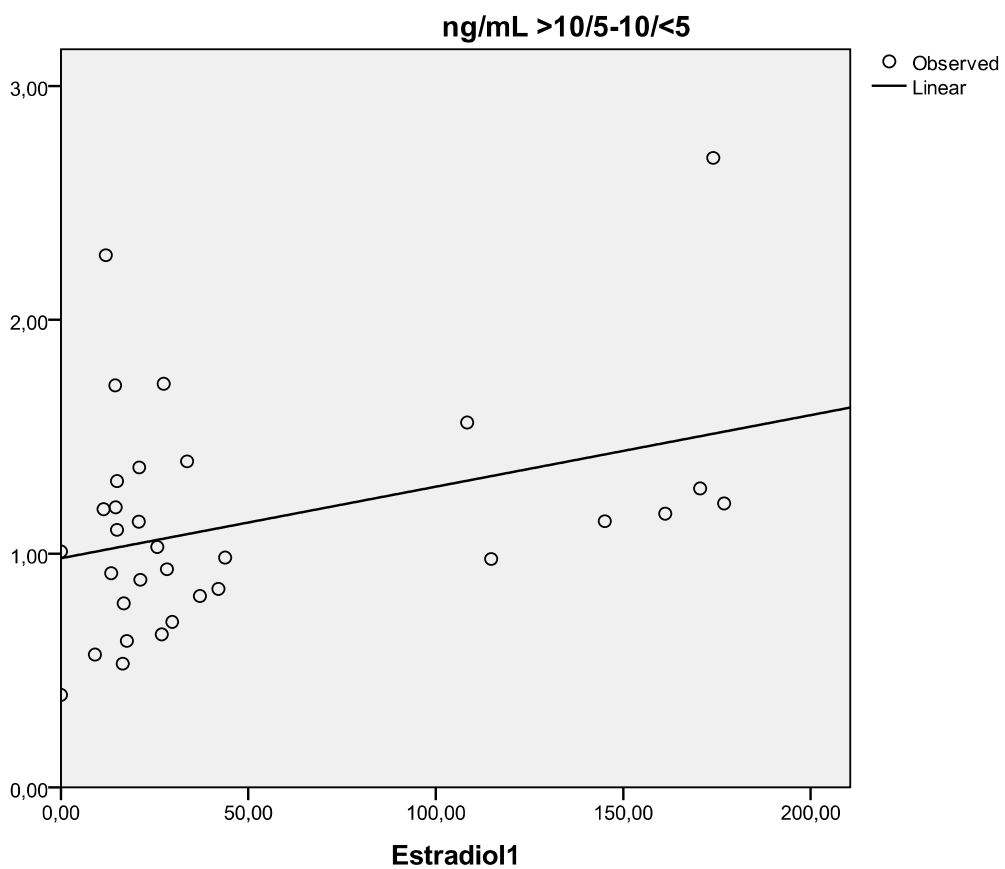
BDNF levels in BD-I (mean =1.05, SD= 0.33) subgroup was lower than the BD-II (mean= 1.22, SD= 0.66) and BD NOS (1.27, SD=0.67). The difference was not statistically significant (ANOVA).

There was no significant difference in BDNF levels between women in reproductive phase (mean = 1.25 ng/ml and SD= 0.60) and postmenopausal women (mean = 1.086 ng/ml SD= 0.43) ( $p=0.37$ ) (Student's t test).

Considering the whole sample, BDNF presented a positive correlation of regular intensity with estradiol (Pearson, coefficient= 0.36,  $P= 0.043$ ) as is shown in Figure 1. In those patients in reproductive phase, there was a strong negative correlation with FSH level (Pearson, -0.831,  $P= 0.040$ ). A similar result was found with LH levels (Pearson, coefficient= -.908,  $P=0.012$ ) in the second phase of menstrual cycle.



Figure 1. Correlation between BDNF and estradiol levels.



## Discussion

The results described here indicate that there is a significant association between BDNF levels and estrogenic activity in women with BD, either during fertile years or during menopause. We observed a positive correlation of medium size between estrogen and BDNF levels.

The results of this study are similar to those described by the literature. An estrogen-BDNF interaction was also observed in the general women population. Our findings are in line with a body of evidence that postulated that estrogen has an important neuromodulatory action. A neuroprotective effect of estrogen was consistently demonstrated in rats, with this hormone being responsible for stimulating myelination (23). The exact mechanism through which E exerts its neuroprotective effect is unknown but some studies suggest the existence of a cross-talk between these mediators.

Animal studies suggest that the preovulatory estrogen surge in the rat is followed by increases of BDNF production in hippocampus and in the function of this structure (24). Human studies are rare, but Begliuomini et al. (2007)(21) found a strong negative correlation ( $r = -0.86$ ,  $p < 0.001$ ) between plasma BDNF levels and number of the years since menopause. Therefore, in this view, women who experience an earlier menopause may have detrimental effects from the longer deficiency of BDNF and its consequences.

Interestingly, E and BDNF seem to share some biological functions in the CNS. Both have the ability to modulate N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic receptors (25; 26), enhancing glutamate-mediated transmission (27; 28). In addition, both increase dendritic spine and spine synapse numbers (25; 29) and are associated with consolidation of memory (30; 31; 32). Nevertheless, it remains unclear the exact nature of this modulation as well as its magnitude (33).

The findings of this study must be interpreted in light of its limitations. Limitations include the fact that all the patients were taking psychiatric medication, including mood stabilizers, antipsychotics and antidepressants which possibly might impact the BDNF levels. Nevertheless, the use of medication was a necessary condition to obtain a sample of euthymic individuals. This study also measured BDNF and hormones simultaneously and no conclusions about temporal or causative relationships between these two mediators could be made. The small sample size also limited

subgroup analysis. Besides that, further analysis should be done with a control group of subjects.

The results of this study are in line with the hypothesis formulated from animal studies that E and BDNF interact to mediate neuroplasticity in both physiological as pathological states. The positive correlation and the significant relationship between estrogen and BDNF levels found in this study converge with these findings to suggest that this mechanism can potentially be relevant also in women with BD. If the findings of this study were confirmed in larger samples, they can offer new possibilities of investigation of new treatments based in BDNF and E interaction.

## References

1. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2004; 6(5):368-73
2. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II Disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005 Oct;66(10):1205-15.
3. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol* 2004 Jul;34(5):777-85.
4. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, Truman CJ, Wisniewski SR, Sachs GS, Cohen LS. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005 Oct;7(5):465-70.
5. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, Allen MH, Thase ME, Sachs GS. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2008 Mar;165(3):370-7; quiz 410. Epub 2008 Jan 15.

6. Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Mar;117(3):216-24. Epub 2008 Jan 30.
7. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):421-5.
8. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 1998 Oct;155(10):1434-6.
9. Sharma V, Khan M. Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression. *Bipolar Disord*. 2010 May;12(3):335-40.
10. Shivakumar G, Bernstein IH, Suppes T; Stanley Foundation Bipolar Network, KeckPE, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Grunze H, Leverich GS, Mintz J, Post RM. Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Apr;17(3):473-8.
11. Marsh WK, Ketter TA, Rasgon NL. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison. *J Psychiatr Res*. 2009 May;43(8):798-802. Epub 2009 Jan 19.
12. Fornaro M, Perugi G. The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients. *Eur Psychiatry*. 2010 Dec;25(8):450-4. Epub 2010 Jul 7.

13. Soares CN. Can depression be a menopause-associated risk? *BMC Med.* 2010 Dec1;8:79.
14. Sajatovic M, Friedman SH, Schuermeyer IN, Safavi R, Ignacio RV, Hays RW, West JA, Blow FC. Menopause knowledge and subjective experience among peri- and postmenopausal women with bipolar disorder, schizophrenia and major depression. *J Nerv Ment Dis.* 2006 Mar;194(3):173-8.
15. Curtis V. Women are not the same as men: specific clinical issues for womenpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 1:16-24. Review.
16. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Nov 13;33(8):1366-71. Epub 2009 Aug 8.
17. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 2003; 54 (1):70-5.
18. 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 May 8;398(3):215-9. Epub 2006 Feb 9.

19. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 May;12(4):447-58. Epub 2008 Sep 4.
20. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005 Jan;26(1):115-23.
21. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani AD, Luisi S, Genazzani AR. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):995-1002. Epub 2007 Jan 24. PubMed PMID: 17251358.
22. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual mental disorders.* 4th. Ed. Washington: American Psychiatric Press, 1999.
23. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L, Meyer M, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(1):76-83. Epub 2008 Jul 29.

24. Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2003 Dec 17;23(37):11641-52.
25. Smith CC, Vedder LC, McMahon LL. Estradiol and the relationship between dendritic spines, NR2B containing NMDA receptors, and the magnitude of long-term potentiation at hippocampal CA3-A1 synapses. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec;34 Suppl 1:S130-42. Review.
26. Adams MM, Fink SE, Janssen WG, Shah RA, Morrison JH. Oestrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus. *J Comp Neurol*. 2004 Jun 28;474(3):419-26. PubMed PMID: 15174084.
27. Moura PJ, Petersen SL. Estradiol acts through nuclear- and membrane-initiated mechanisms to maintain a balance between GABAergic and glutamatergic signaling in the brain: implications for hormone replacement therapy. *Rev Neurosci*. 2010;21(5):363-80.
28. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*. 2003 Mar-Apr;10(2):86-98. Review.



29. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002 Sep-Oct;9(5):224-37. Review.
30. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 31.
31. Dumas JA, Kutz AM, Naylor MR, Johnson JV, Newhouse PA. Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Horm Behav.* 2010 Nov;58(5):929-35. Epub 2010 Sep 19.
32. Smith CC, Vedder LC, Nelson AR, Bredemann TM, McMahon LL. Duration of oestrogen deprivation, not chronological age, prevents oestrogen's ability to enhance hippocampal synaptic physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Nov 9;107(45):19543-8. Epub 2010 Oct 25.
33. Scharfman HE, MacLusky NJ. Oestrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders. *Headache.* 2008 Jul;48 Suppl 2:S77-89. Review.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a constatação de que os estados de humor na mulher são sensíveis a variações hormonais há muito seja conhecida, poucos são os estudos que exploram as possíveis bases neurobiológicas para esta associação. A pergunta que norteou o desenvolvimento desse estudo relacionou-se à possibilidade de que uma possível explicação para as oscilações de humor relacionadas a flutuações hormonais se devesse a um efeito hormonal sobre o BDNF. A hipótese principal do estudo foi que, em mulheres portadoras de TB, estados em que altos níveis de estrogênio estivessem presentes também seriam acompanhados por elevações significativas de BDNF.

Os resultados encontrados sugerem que, de fato, os níveis de BDNF e estrogênio estão associados em mulheres bipolares, à semelhança do que é encontrado em voluntárias saudáveis. A correlação é negativa entre o FSH, LH e o BDNF na segunda fase do ciclo menstrual, pode ser explicado apenas pela presença de baixos níveis de estrogênio nessas situações, reforçando a hipótese testada e diminuindo a probabilidade de que a associação entre E e BDNF tenha sido encontrada ao acaso. É interessante notar que resultados semelhantes foram encontrados na pré e pós menopausa, o que faz com que estejamos diante de um mecanismo que se mantém durante a vida da mulher. Alternativamente, a influência de cada hormônio individualmente ou em conjunto sobre os níveis de BDNF pode existir e precisa ser esclarecida em futuros estudos.

Os resultados encontrados sugerem que, de fato, os níveis de BDNF e estrogênio estão associados em mulheres bipolares, à semelhança do que é encontrado em voluntárias saudáveis. A correlação é negativa entre o FSH, LH e o BDNF na segunda fase do ciclo menstrual, pode ser explicado apenas pela presença de baixos níveis de estrogênio nessas situações, reforçando a hipótese testada e diminuindo a probabilidade de que a associação entre E e BDNF tenha sido encontrada ao acaso. É interessante

notar que resultados semelhantes foram encontrados na pré e pós menopausa, o que faz com que estejamos diante de um mecanismo que se mantém durante a vida da mulher. Alternativamente, a influência de cada hormônio individualmente ou em conjunto sobre os níveis de BDNF pode existir e precisa ser esclarecida em futuros estudos.

Tanto o BDNF quanto o E têm importante efeitos sobre o SNC e geralmente têm sido estudados de forma independente, entretanto sabemos que o E pode induzir a expressão do BDNF, e dados mais recentes sugerem que a estrutura e os efeitos eletrofisiológicos do E no hipocampo pode ser mediado pelo BDNF, isso nos auxilia na compreensão de diversas funções, incluindo a plasticidade sináptica e dendrítica, aprendizagem e comportamento cognitivo. Além disso, o mal funcionamento da relação entre BDNF e o E pode contribuir para distúrbios neurológicos e psiquiátricos que têm sido associados com o hipocampo, tais como a depressão, TB, doença de Alzheimer e epilepsia.

Essas observação sugerem que é importante entender se o E e o BDNF agem em harmonia, quando isso pode ocorrer, e quais os mecanismos que podem estar envolvidos. Abordar estas questões irá contribuir para esclarecer alguns dos aspectos fundamentais da estrutura e função do hipocampo, e também têm implicações para nossa compreensão de patologias psiquiátricas, distúrbios de aprendizagem, memória e neuroproteção.

Os ensaios clínicos são controversos quanto ao uso terapêutico do E e/ou da progesterona, em mulheres da menopausa com sintomas de humor. Uma possível razão para esses resultados são as diferenças nas doses e vias de administração, tempo de tratamento, tamanho da amostra, idade das pacientes, tempo de doença, presença de comorbidades, uso de outras medicações.

Entretanto a grande maioria dos estudos são realizados em modelos animais e ainda não realizamos a translação desses conhecimentos para a prática clínica.

Embora as relações entre os hormônios sexuais e os níveis de BDNF precisam ser melhor investigadas, nossos resultados estão em linha com um corpo de evidência que postula que o E tem ação importante como neuromodulador e que pode ser relevante na fisiopatologia do TB. Estudos em modelo animal têm demonstrado que o E é responsável por estimular a mielinização e sugerem que o aumento de E no período pré-ovulatório desses animais é seguido pelo aumento da produção de BDNF no hipocampo e na função desta estrutura. Estudos em humanos são raros, mas podemos aferir que uma menopausa mais cedo, com queda dos E e aumento do FSH pode trazer prejuízos significativos para a saúde da mulher.

Como os hormônios ovarianos, especialmente o E, afetam diretamente os níveis cerebrais de BDNF, especial atenção deve ser dada às diferenças de gênero na avaliação e tratamento das patologias psiquiátricas, especialmente em relação a fase reprodutiva em que se encontram e sua correspondência com os hormônios sexuais. O stress afeta os níveis de BDNF em várias regiões do cérebro e, portanto, uma resposta aumentada ao estresse nas mulheres pode contribuir para uma mais frequente desestabilização do humor, como observamos no TB, especialmente se nos determos em estudos de seguimento.

Nossos achados possuem limitações que incluem o fato de todas as pacientes estarem usando medicação psiquiátrica, incluindo estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos (vide tabela), mas essa condição se fazia necessária para obter uma amostra de indivíduos eutímicos, evitando que a alteração do BDNF fosse apenas associada aos sintomas de humor. No entanto, não podemos excluir o impacto das medicações sobre os níveis de BDNF e sobre os hormônios; aliás, a prolactina foi

dosada e todos os pacientes apresentavam níveis dentro dos limites da normalidade. O pequeno tamanho da amostra também limitava a análise de subgrupo e detecção de alterações clínicas com tamanhos de efeito menores. Além disso, seria importante a inclusão de um grupo controle com indivíduos saudáveis para determinar as diferenças associadas ao TB, ainda que a literatura tenha descrito correlação semelhante em voluntários sem patologia psiquiátrica. Entretanto esse estudo enfatiza que as interações entre o E e o BDNF necessitam ser melhor avaliadas em pacientes com TB, pois investigação na fisiopatologia das alterações de humor relacionadas à variação hormonal, como a influência do ciclo menstrual, da gravidez, do período pós-parto, da peri e pós-menopausa no curso do TB pode influenciar no prognóstico dessas pacientes. Embora não seja o propósito desse estudo, *guidelines* específicos para otimizar especificamente o tratamento de mulheres com transtorno de humor se faz necessário.

## 8. ANEXOS

### 8.1 TABELA e FIGURAS

#### 8.1.1 Padrão das medicações em uso

<b>Padrão de Medicações em uso</b>	<b>Frequência ( %)</b>
EH -1	100
EH- 2	18,8
AP- 1	53,1
AP- 2	6,3
AD- 1	31,3
AD- 2	3,1
Ansiolítico	28,1
Anticolinérgico	3,1
Outros	56,2

**EH – 1** Usando um Estabilizador de humor; **EH- 2** Usando dois Estabilizadores de humor; **AP- 1** Usando um Antipsicótico; **AP- 2** Usando dois Antipsicóticos; **AD- 1** Usando um Antidepressivo; **AD- 2** Usando dois Antidepressivos

Figura 1

The STRAW staging system.

Stages:	<b>-5</b>		<b>-4</b>		<b>-3</b>		<b>-2</b>		<b>-1</b>		<b>0</b>		<b>+1</b>		<b>+2</b>	
Terminology:	<b>Reproductive</b>						<b>Menopausal Transition</b>				<b>Postmenopause</b>					
	Early		Peak		Late		Early		Late*		Early*		Late			
							<b>Perimenopause</b>									
Duration of Stage:	variable						variable				<b>a</b> 1 yr	<b>b</b> 4 yrs	until demise			
Menstrual Cycles:	variable to regular		regular				variable cycle length (>7 days different from normal)		≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)		Amen. x 12 mos		none			
Endocrine:	normal FSH				↑ FSH		↑ FSH				↑ FSH					

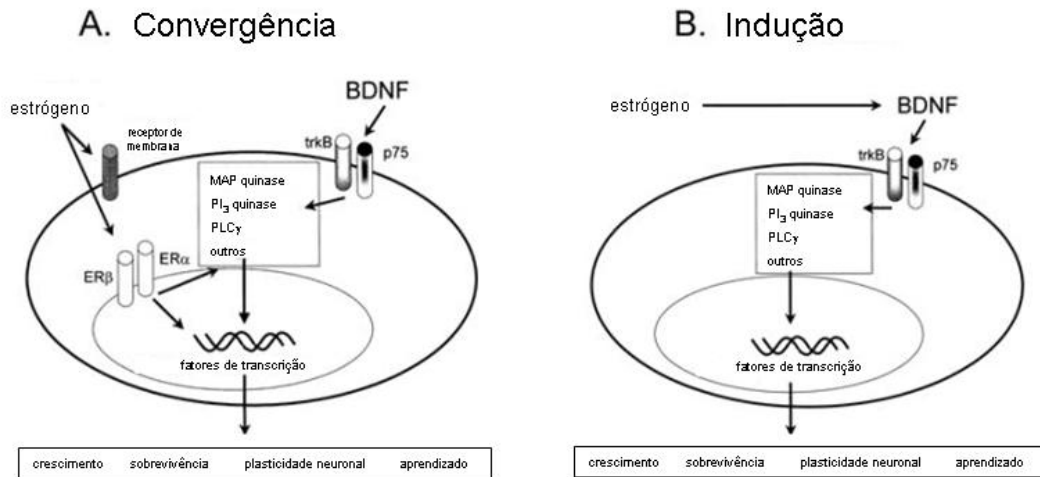
\*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms      ↑ = elevated

Soules. Executive Summary of STRAW. Fertil Steril 2001.

1. **Adaptado de** Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric. 2001 Dec;4(4):267-72.

Figura 2

Interações Estrogênio BDNF: convergência versus indução.



**A.** O esquema ilustra o potencial de convergência do E e do BDNF na transdução induzida do sinal. O BDNF atua em ambos os receptores trkB e p75 para ativar vias similares de sinalização e como o E, os alvos principais incluem os fatores de transcrição que influenciam o crescimento, sobrevivência, plasticidade neural e de aprendizagem no hipocampo, assim como outros efeitos.

**B.** Uma alternativa para a convergência mostrada na parte A é que o estrogênio e o BDNF interagem diretamente, porque o estrogênio induz a expressão do gene do BDNF, que por sua vez age sobre trkB e p75 para exercer seus efeitos.

**ADAPTADO DE** Scharfman HE, MacLusky NJ. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders. *Headache*. 2008 Jul; 48 Suppl 2:S77-89. Review.



## 8.2 PROJETO APROVADO



### HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 08-582

**Versão do Projeto:** 12/01/2009

**Versão do TCLE:** 27/01/2009

**Pesquisadores:**

FLAVIO KAPCZINSKI

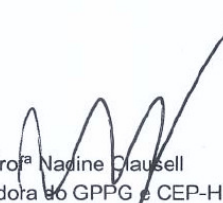
MIREIA FORTES VIANNA SUZBACH

MARCIA KAUER SANT'ANNA

**Título:** CORRELAÇÃO ENTRE HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS E NÍVEIS DE BDNF EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 28 de janeiro de 2009.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

### **8.3 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

#### **Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes:**

Nome:

Data de Nascimento:

Médico Supervisor: Flavio Kapczinski

Pesquisadora Executora: Miréia Sulzbach

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve.

Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo e o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o médico Flavio Kapczinski pelo telefone: 21018845.

#### **Qual o objetivo desta pesquisa?**

Conhecer características clínicas dos pacientes e sua possível relação com alterações existentes no sangue. Existe uma possibilidade de associação dessas alterações hormonais com o transtorno do humor bipolar, mas mais estudos devem ser feitos para constatar tal afirmação. Ou seja, este estudo tem por objetivo, de uma forma geral, conhecer um pouco melhor como “funciona” o transtorno bipolar e a associação com sintomas que ocorrem antes da menstruação, chamados de ‘síndrome pré-menstrual’.

#### **O que acontecerá neste estudo?**

Após os pacientes responderem às questões em estudo através de questionários será feito um exame de sangue. Este exame será utilizado apenas para observar estas alterações.

#### **Quais os benefícios em participar deste estudo?**

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido, e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento do transtorno bipolar principalmente em relação às causas da doença e como ela funciona.

#### **Quais são os direitos dos participantes?**

Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar os seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão

ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado por nome.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao que o paciente tem direito.

**Quais são os riscos que envolvem este estudo?**

Este estudo possui riscos mínimos que são inerentes do procedimento de punção venosa.

**Quais são as responsabilidades dos participantes?**

Os participantes deste estudo comprometem-se a responder fidedignamente as escalas aplicadas pelos médicos pesquisadores e as escalas auto-aplicáveis.

Declaro que:

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa.
2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura na instituição.
3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.
4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo; tenho mais de 18 anos.

Assinatura do Paciente ou responsável

Ass:

Data :

Assinatura do Pesquisador responsável

Data:

## 8.4 PROTOCOLO

### Protocolo Unificado de Pacientes Eutímicos Staging/Fatores Cardiovasculares/Projeto Miréia/Projeto Aroldo

Data:

Nome completo:

Prontuário HCPA:

Fone:

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M

Tempo de Eutímia: \_\_\_\_\_

Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo  
3- separado ou divorciado 4- viúvo

Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada):  
3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa  
5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez  
7- aposentado por tempo serviço

Regime de trabalho:

Horário aproximado: \_\_\_\_\_

Você trabalha regularmente nesse horário? 1- sim 2- não

Caso não trabalhe regularmente nesse horário, descreva:

\_\_\_\_\_

História clínica

Transtorno Bipolar: ( ) Tipo I ( ) Tipo II

Escolaridade em anos estudados: \_\_\_\_\_

Primeiro episódio: ( ) 1 –Depressivo ( ) 2 –Maníaco Sintomas Psicóticos: ( ) Sim ( ) Não

História familiar 1º grau: ( ) Sim ( ) Não Caso sim, qual transtorno: \_\_\_\_\_

Idade do primeiro episódio: \_\_\_\_\_

Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas:

Hospitalização no primeiro episódio: ( ) sim ( ) não

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: \_\_\_\_\_

Número de episódios: \_\_\_\_\_ depressivos \_\_\_\_\_ maníacos

Número de internações (com a atual): \_\_\_\_\_ Idade da primeira internação: \_\_\_\_\_

Tentativa de suicídio: ( ) Sim ( ) Não Quantas: \_\_\_\_\_

Tabagismo Passado: ( ) 1- sim ( ) 2- não Se sim, tempo de uso: \_\_\_\_\_anos

Tabagismo Atual: ( ) 1 – sim ( ) 2 - não Se sim, maior n° cigarros/dia: \_\_\_\_

Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Algum problema de saúde? ( ) Sim ( ) Não Qual?

\_\_\_\_\_

( ) HAS

( ) Dislipidemia

( ) DM (exclui para PC-R e Trauma)

( ) NAC (exclui para PC-R)

( ) Doença cerebrovascular (exclui para PC-R)

( ) Doença cardiovascular ateroscleróticas (exclui para PC-R)

Estudo: ( ) PC-R ( ) Staging (sem critério de exclusão)

( ) Projeto Miréia

( ) Projeto Aroldo

( ) Projeto Léo Paim

( ) Projeto Pedro Góí

Medicações utilizadas (TODAS):

Medicação (nome genérico)	Dose/dia (com unidade)	Finalidade
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		

Se drug free, há quanto tempo sem uso de medicação: \_\_\_\_\_

Peso atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg Altura (medida): \_\_\_\_\_ m Circ.cintura: \_\_\_\_\_

PA (medida): \_\_\_\_\_ mmHg IMC: \_\_\_\_\_ [Peso ÷ (altura)<sup>2</sup>]

### **Fatores relacionados ao sexo feminino**

(Obs: codificar para sexo masculino: 9- não se aplica)

Uso atual de método anticoncepcional: 1-sim 2-não

Se sim, Qual (is): 1-Anticoncepcional oral (pílula) 2- DIU

3-Camisinha 4- Diafragma 5- coito interrompido

6- L.Tubária 7- Vasectomia do marido 8- tabelinha 10- outro,

qual: \_\_\_\_\_

Idade da menarca: \_\_\_\_\_

Gestações: \_\_\_\_\_

Em até 4 ( quatro) semanas após o(s) parto(s) tomou medicação psiquiátrica?

1- sim 2 – não Qual? \_\_\_\_\_

Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: \_\_\_\_\_ anos.

Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1-sim 2-não

**--- Se a pcte usa método anticoncepcional hormonal, finalizar entrevista e iniciar escalas**

Data da última menstruação : \_\_\_\_\_

Data da penúltima menstruação : \_\_\_\_\_

Data da antepenúltima menstruação: \_\_\_\_\_

Tempo médio do ciclo menstrual ( média dos últimos 3 meses ) : \_\_\_\_\_ Dias

Quantos dias de Fluxo menstrual: \_\_\_\_\_ Dias

Você possui ciclos regulares? 1- sim 2- não

Há quanto tempo possui ciclos regulares ( 28 +/- 5 dias ) ou irregulares ( mantém esse padrão de ciclo menstrual) ? \_\_\_\_\_ meses

Data prevista para a próxima menstruação( primeiro dia) : \_\_\_\_\_

– Data prevista para próxima Fase Folicular ( 4 ao 9 dia ) : \_\_\_\_\_

– Data prevista para próxima Fase Lútea ( - 9 ao - 4 dia ): \_\_\_\_\_

Você costuma ter “cólicas “ durante ou poucos dias antes de ficar menstruada?

1- sim 2 – não

## **8.5 ESCALAS**

### **HAMILTON DEPRESSÃO**

Todos os ítems devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

#### **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 ruminação 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:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese

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. CONSCIÊNCIA

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.

## **YMRS**

### **Item - definição**

#### *01. Humor e afeto elevados*

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado.
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando.
- (X) Não avaliado

#### *02. Atividade motora - energia aumentada*

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (X) Não avaliado

#### *03. Interesse sexual*

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

- (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 outras pessoas.
- (X) Não avaliado

#### *04. Sono*

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

#### *05. Irritabilidade*

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a

estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a 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.
- (X) Não avaliado

#### *06. Fala (velocidade e quantidade)*

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).
- (X) Não avaliado

#### *07. Linguagem - Distúrbio do pensamento*

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- Circunstancialidade*: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

*Tangencialidade*: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do

ponto inicial ao objetivo final desejado;

*Fuga de idéias*: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;

*Ecolalia consonante*: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;

*Incoerência*: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

(0) Sem alterações

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos.

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados

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

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado

#### 08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco, incluem:

*Idéias místicas*: de conteúdo religioso;

*Idéias paranóides*: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

*Idéias de grandeza*: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades

incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;

*Idéias de referência*: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

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

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

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

#### *09. Comportamento disruptivo agressivo*

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

(0) Ausente, cooperativo.

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

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

(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

#### *10. Aparência*

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

(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.
- (X) Não avaliado

### *11. Insight (discernimento)*

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.
- (X) Não avaliado



## Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ)

Identificação: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente.

Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível.

Para cada afirmação, circule a resposta que melhor descreve o que você acha que ocorreu enquanto crescia.

Se você desejar mudar sua resposta, coloque um **X** na antiga e circule a nova escolha.

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Eu tive que usar roupas sujas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Eu me senti amado (a).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Eu tive uma ótima infância.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	•	•	•	•	•
22. Eu tive a melhor família do mundo.	•	•	•	•	•
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	•	•	•	•	•
24. Alguém me molestou.	•	•	•	•	•
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.	•	•	•	•	•
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	•	•	•	•	•
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.	•	•	•	•	•
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.	•	•	•	•	•